

INTOLERANSI TERHADAP GLUKOSA DAN KADAR C-PEPTIDA SERUM
PADA PENDERITA HIPERTENSI ESSENSIAL

Asman Manaf

Sub-bagian Metabolik Endokrin Bagian I.P. Dalam
Fak. Kedokteran Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Jami Padang

PENDAHULUAN.

Dalam Konsensus Nasional Penatalaksanaan Diabetes Melitus telah ditetapkan bahwa hipertensi essensial termasuk salah satu penyakit, yang mendapat prioritas dalam penelusuran kearah diabetes

Banyak penelitian telah dilakukan, menerangkan bahwa didapatkan sifat bawaan, resistensi insulin, pada penderita hipertensi essensial. Bahkan peningkatan tekanan darah secara etiopatogenesis dapat diterangkan juga dengan teori resistensi insulin ini.

Pemahaman hipertensi essensial, dalam kaitannya dengan resistensi insulin, diharapkan akan bermanfaat dalam penatalaksanaan penyakit tersebut secara lebih baik.

Dalam makalah ini, akan dilaporkan penelitian terhadap penderita hipertensi essensial, dalam hubungannya dengan sifat resistensi insulin.

BAHAN DAN CARA.

Sejumlah 30 penderita hipertensi essensial dimasukkan dalam penelitian ini. Seleksi dalam penetapan hipertensi essensial didasarkan pada tidak terdapatnya keluhan dan gejala dari penyakit penyakit lain seperti ginjal dan hormonal, didatkannya riwayat hipertensi dalam keluarga dan pemeriksaan rutin sederhana seperti unialisis serta tes fungsi ginjal. Adanya kelainan

urinalisis atau gangguan fungsi ginjal, demikian pula hipertensi yang dalam pengobatan, dikeluarkan dari penelitian.

Terhadap semua penderita kemudian dilakukan pemeriksaan pemeriksaan sbb: pengukuran tinggi dan berat badan, pengukuran tekanan darah dalam keadaan Berbaring setelah diistirahatkan sekitar 5 - 10 menit dan pemeriksaan EKG. Penderita diberi penjelasan dan dianjurkan untuk berpuasa pada malam harinya (mulai jam 20.00) bagi keperluan pemeriksaan darah esok hari. Sampel darah (vena) diambil sekitar jam 08.00 pagi untuk keperluan pemeriksaan: kadar glukosa, C-peptida, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol dan trigliserida serum.

Kriteria penetapan berat badan berdasarkan "relative body weight". Tekanan darah normal menurut kriteria WHO yakni 160/95 mmHg. Pembacaan hasil rekaman EKG di Sub-bagian Kardiologi Lab. I.P. Dalam dengan menggunakan kriteria Minnesota untuk penetapan penyakit jantung koroner (PJK). Pengukuran kadar C-peptida serum dilakukan secara RIA di Unit Kedokteran Nuklir RSHS Bandung, dengan penetapan harga normal 0.8 - 2 ng/ml. Pemeriksaan kadar lipid serum dikerjakan di Lab. Patologi Klinik RSUP Dr M Jamil Padang dengan harga normal untuk HDL-kolesterol pria > 55 mg/dl, wanita > 65 mg/dl. Kadar LDL-kolesterol normal < 150 mg/dl dan trigliserida < 150 mg/dl. Demikian pula untuk glukosa darah, nilai normal puasa adalah < 120 mg/dl dan 2 jam setelah beban 75 gram glukosa dinilai normal bila < 140 mg/dl, GTG bila 140 - 200 mg/dl serta DM bila > 200 mg/dl.

Sebagai kontrol, dipilih 30 orang sehat/non hipertensif yang diusahakan mempunyai umur dan jenis kelamin yang sama dengan

pasangannya penderita hipertensi. Terhadap semua subjek kontrol, dilakukan pemeriksaan yang sama seperti pada kelompok hipertensi.

Data yang diperoleh dari kelompok hipertensif dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Analisis statistik menggunakan "student t-test", "chi-square test" dan korelasi.

HASIL.

Diantara kelompok hipertensif terdapat 12 pria dan 18 wanita, sama seperti distribusi yang didapatkan pada kelompok kontrol. Umur pada kelompok hipertensif berkisar antara 42 sampai dengan 73 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol antara 40 sampai dengan 72 tahun. Distribusi umur yang terbanyak adalah pada kelompok umur antara 50 - 59 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Umur pada Kelompok Hipertensif dan Kontrol.

Kel.umur (th.)	Kel.Hipertensif (n=30)	Kel.Kontrol (n=30)
40 - 49	6 (20%)	10 (33%)
50 - 59	10 (33%)	9 (30%)
60 - 69	9 (30%)	8 (27%)
70 - 79	5 (17%)	3 (10%)

Data variabel yang diteliti.

Pada kelompok hipertensif kadar rata rata C-peptida serum 3.13 ± 0.94 ng/ml sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 1.29 ± 0.48 ng/ml ($p < 0.05$).

Prevalensi peningkatan kadar C-peptida pada kelompok hipertensi adalah 100 % (seluruh penderita mempunyai kadar C-peptida diatas 2 ng/ml), sedangkan pada kelompok kontrol 4 (13 %) dari 30 orang ($p < 0,05$).

Kadar gula darah rata rata puasa dan setelah beban glukosa pada kelompok hipertensif lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Demikian pula prevalensi gangguan toleransi glukosa (GTG) + DM, pada kelompok hipertensif lebih tinggi.

Didapatkan kadar rata rata HDL-kolesterol dalam serum pada kelompok hipertensif, begitu juga prevalensi hipa HDL-kholesterolemia, berbeda secara bermakna dibanding kelompok kontrol.

Kadar rata rata LDL-kolesterol serum dan prevalensi hiper LDL-kholesterolemia pada kelompok hipertensif, lebih tinggi daripada kelompok kontrol.

Hal yang sama juga ditemukan pada kadar rata rata trigliserida serum dan prevalensi hipertrigliseridemia, tapi perbedaannya pada kedua kelompok tidak bermakna.

Pada kelompok hipertensif, prevalensi penderita gemuk ("overweight" + "obese") lebih tinggi daripada kelompok kontrol, demikian pula prevalensi penderita penyakit jantung koroner (PJK).

Ringkasan data diatas secara lebih lengkap dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3 dibawah ini.

Tabel 2. Kadar Rata Rata Serum dari Beberapa Variabel yang Diperiksa pada Kelompok Hipertensif dan Kontrol.

Variabel	Kel. Hipertensif	Kel. Kontrol	p
C-peptida (ng/ml)	3.13 ± 0.94	1.29 ± 0.48	< 0.05
Glukosa (mg/dl)			
- puasa	97.17 ± 41.11	66.67 ± 14.96	< 0.05
- post gluk.	156.17 ± 62.20	100.10 ± 29.40	< 0.05
HDL-kholest. (mg/dl)	55.48 ± 24.67	61.79 ± 13.08	< 0.05
LDL-kholest. (mg/dl)	157.50 ± 45.52	110.13 ± 43.41	< 0.05
Trigliserida (mg/dl)	148.94 ± 43.93	143.53 ± 45.38	n.s

Tabel 3. Prevalensi Beberapa Variabel yang Diperiksa pada Kelompok Hipertensif dan Kontrol

Variabel	Kel. Hipertensif (n = 30)	Kel. Kontrol (n = 30)	p
Hiper C-peptidemia	30 (100 %)	4 (13 %)	< 0.05
GTG/DM	20 (67 %)	4 (13 %)	< 0.05
Hipo HDL-kholest.	22 (73 %)	9 (30 %)	< 0.05
Hiper LDL-kholest.	15 (50 %)	7 (23 %)	< 0.05
Hipertrigliserid.	14 (47 %)	12 (40 %)	n.s
"Overweight"/"Obese"	14 (47 %)	3 (10 %)	< 0.05
PJK	20 (67 %)	4 (13 %)	< 0.05

Apabila seluruh subjek baik kelompok hipertensif maupun kelompok kontrol dipisahkan berdasarkan terdapatnya hiper C-peptidemia atau tidak, maka terdapat kelompok hiper C-peptidemia sebanyak 34 dan kelompok norma C-peptidemia sejumlah 20 orang.

Pada kelompok hiper C-peptidemia, kadar gula darah puasa rata-rata maupun setelah beban glukosa, lebih tinggi daripada kelompok norma C-peptidemia. Prevalensi GTG + DM pada kelompok hiper C-

ptidemia juga lebih tinggi daripada kelompok norma C-peptidemia
 mikian pula halnya mengenai variabel HDL-kolesterol, LDL-
 kolesterol, trigliserida, kegemukan dan PJK. Secara lebih rinci da-
 tersebut dapat dilihat pada Tabel dibawah ini.

Tabel 4. Kadar Serum Rata Rata Beberapa Variabel yang
 periksa Pada Kelompok Hiper C-peptidemia dan Norma C-peptidemia

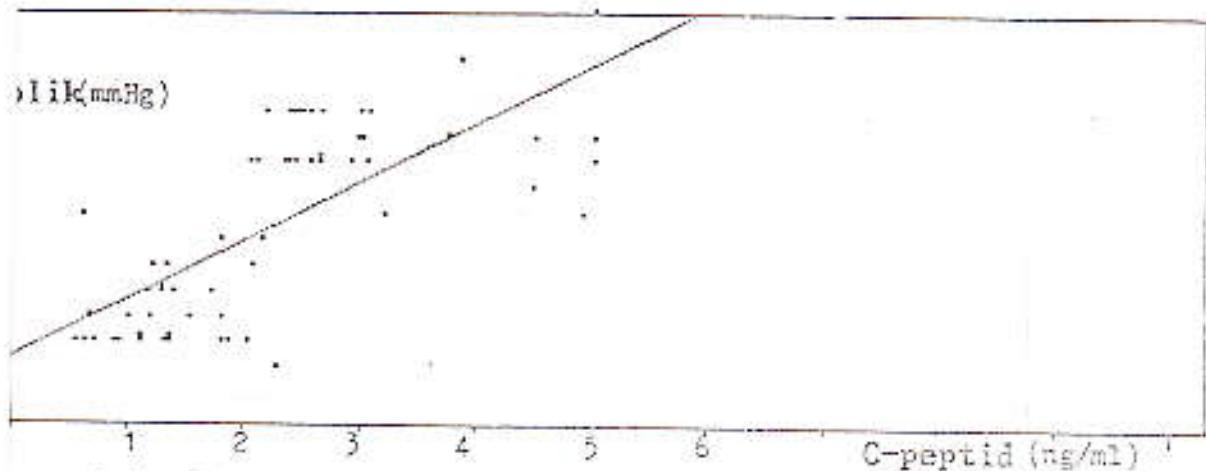
	Kel.C-peptidemia: / (n = 34)	Kel.C-peptidemia:n (n = 26)	p
glukosa (mg/dl)			
- puasa	93.47 + 40.30	66.90 + 14.68	< 0.05
- post.gluk.	158.47 + 58.58	90.77 + 18.36	< 0.05
HDL-khol. (mg/dl)	54.70 + 23.58	63.78 + 11.95	< 0.05
LDL-khol. (mg/dl)	153.86 + 46.50	107.65 + 39.01	< 0.05
triglis. (mg/dl)	146.19 + 44.23	140.29 + 45.41	n.s

Tabel 5. Prevalensi Beberapa Variabel yang Diperiksa pada
 Kelompok Hiper C-peptidemia dan Kelompok Norma C-peptidemia.

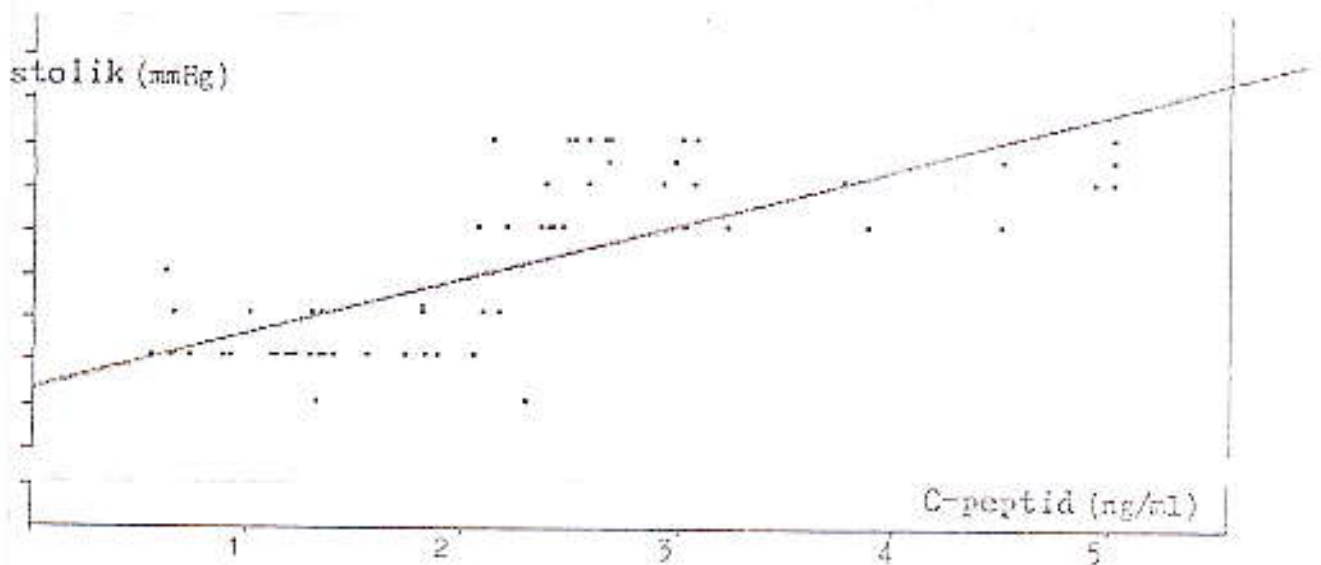
	Kel.C-peptida: /	Kelompok C-peptida: n	p
ITG/DM	68 %	4 %	< 0.05
lipo HDL-khol.	74 %	27 %	< 0.05
lipo LDL-khol.	47 %	23 %	< 0.05
lipo trigliserid.	53 %	38 %	n.s
Overweight"/Obesa	44 %	8 %	< 0.05
PJK	59 %	15 %	< 0.05
hipertensi	68 %	0 %	< 0.05

Korelasi antara peningkatan kadar C-peptida dalam darah
 ngan tekanan sistolik dan diastolik dapat dilihat pada Gambar 1

an Gambar 2 berikut ini.



Gambar 1. Grafik Korelasi Antara Peningkatan Kadar C-peptida Serum Dengan Tekanan Sistolik (Koef. Korelasi $r=0.70$).



Gambar 2. Grafik Korelasi antara Peningkatan Kadar C-peptida Serum dengan Tekanan Diastolik (Koef. Korelasi $r=0.40$).

DISKUSI.

Masalah resistensi jaringan terhadap insulin berikut aplikasinya klinisnya, akhir-akhir ini banyak mendapat perhatian. Ternyata resistensi insulin tidak hanya berakibat munculnya NIDDM saja, tetapi juga ternyata berdampak cukup luas. Reaven me-

nyimpulkannya dalam kumpulan gejala, dinamakan sindroma X (21). Dengan penambahan variabel obesitas, NIDDM dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, dinamakan sekarang sindroma resistensi insulin (6). Dengan demikian dapat dipahami bahwa, satu variabel, seringkali disertai variabel-variabel lainnya pada satu penderita. Diperkirakan, latar belakang genetik berperan dalam manifestasi suatu variabel (gen D, H, L dan A).

Hipertensi essential, salah satu variabel dari sindrom tersebut diatas, menjadi topik penelitian ini dalam konteks resistensi insulin. Cukup banyak kepustakaan yang melaporkan bahwa resistensi insulin / hiperinsulinemia mempunyai kaitan erat dengan hipertensi essential (11,17). Ferrannini (8) dan Resnick (26) dengan metode bersamaan, menyimpulkan hal yang sama: terdapat intoleransi terhadap glukosa dan hiperinsulinemia pada hipertensi. Prevalensi hipertensi essential pada penderita NIDDM (1,2,10,28) yang tinggi, menguatkan hasil penelitian diatas. Penjelasan mengenai hubungan resistensi insulin / hiperinsulinemia dengan hipertensi diantaranya teori peningkatan reabsorpsi air dan Na^+ ditubuli, peningkatan aktivasi simpatis, peningkatan aktivasi pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, penurunan aktivitas $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, penurunan aktivitas Ca^{++} ATPase dan stimulasi "growth factors" (6,12,22,27,30). Khusus mengenai overaktivasi simpatis, ada pendapat yang mengatakan justru inilah yang menyebabkan resistensi insulin. Manakah yang lebih dulu, masih kontroversial (14).

Dalam penelitian ini, insulin tidak diukur secara langsung, karena kesulitan teknis. Pemeriksaan C-peptida serum dapat digunakan untuk penilaian kadar insulin secara tidak langsung dan dengan metode RIA, pemeriksaan ini menjadi lebih sering digunakan (12).

Dengan mengambil angka 2 ug /ml sebagai batas harga normal C-peptida serum (12),seluruh penderita (100 %) hipertensi essensial da penelitian ini tergolong hiper C-peptidemia.Ini tentunya menandakan hiperaktivitas sel beta (hiperinsulinemia).Itu berbeda kali dengan apa yang ditemukan pada kelompok non hipertensi yaitu 13 % (Tabel 1).Dampak dari tingginya prevalensi hiperinsulinemia pada kelompok hipertensif tersebut, dibicarakan selanjutnya.

Tingginya prevalensi GTG + DM pada kelompok hipertensi,menyatakan terdapatnya resistensi insulin (hiperinsulinemia. Hal ini sesuai dengan peningkatan kadar C-peptida pada kelompok tersebut.

Peningkatan asam lemak bebas dalam darah plus hiperinsulinemia pada resistensi insulin,meningkatkan sintesis VLDL trigliserida dan pada gilirannya juga berakibat peningkatan IDL, dan LDL-kolesterol (6,23). HDL-kolesterol serum justru menurun pada keadaan hiperinsulinemia dengan penyebab yang belum jelas. Diduga karena "turn over rate" dalam serum lebih cepat atau "clearance" hepar meningkat (15,23). Data yang ditemukan dari penelitian ini sejalan dengan keterangan diatas:baik kadar rata-rata lipoprotein serum maupun prevalensi dislipidemia pada kelompok hipertensi lebih tinggi daripada kelompok kontrol (Tabel 2 dan Tabel 3).Satu hal patut dicatat,perbedaan trigliserida antara kedua kelompok tidak bermakna,hal yang biasanya menurut kepustakaan tidak demikian (3,7,9,24,29).Meskipun prevalensi hipertrigliseridemia cukup tinggi (47 %) dibandingkan dengan populasi umum yang pernah dilaporkan yakni 20 % (4), namun pada kelompok kontrol juga cukup tinggi (40 %).Penelitian lebih lanjut kiranya diperlukan untuk menjawab apakah kenyataan ini hanyalah disebabkan tidak cukup besarnya sampel. ataucak dipengaruhi oleh pola makan

masarakat setempat (Sumatera Barat) yang dikenal kaya lemak.

Variabel berikutnya adalah kegemukan, yang dalam penelitian ini diartikan sebagai "overweight" atau "obese". Reaven tidak memasukkan kegemukan ini ke dalam sindromanya, karena dianggap bukan akibat resistensi insulin, tapi justru punya sifat resistensi insulin. Tapi dalam sindroma resistensi insulin, ini termasuk salah satu variabel (6). Resistensi insulin / hiperinsulinemia diperkirakan berakibat pemindahan cadangan kalori dari bentuk glikogen di otot menjadi bentuk lemak di jaringan. NIDDM merupakan penyakit dengan sifat karakteristik resisten terhadap insulin (20), dan pada penelitian sebelumnya ternyata prevalensi kegemukan pada NIDDM cukup tinggi (5), yang berhubungan dengan hiperinsulinemia pada penyakit tersebut. Pada kelompok hipertensi ternyata prevalensi kegemukan lebih tinggi daripada kelompok kontrol yakni 47 % berbanding 10 % (Tabel 3). Sebaliknya fakta ini juga dapat diartikan lain, yaitu faktor kegemukanlah yang mendasari munculnya hipertensi akibat adanya sifat resistensi insulin pada subjek gemuk tersebut. Ini kembali pada persoalan mana yang "telur" dan mana yang "ayam" seperti disinggung di atas.

Terakhir, mengenai penyakit jantung koroner, yang dalam sindroma resistensi insulin disebut sebagai penyakit kardiovaskuler aterosklerotik. Banyak laporan kepustakaan yang menyimpulkan terdapatnya hubungan antara resistensi insulin dengan penyakit jantung koroner (1,13,14,16,19,25,). Penelitian pada penderita NIDDM, yang karakteristik resistensi terhadap insulin, terbukti mempunyai prevalensi PJK yang tinggi (15,18). Pada kelompok hipertensi dalam penelitian ini, prevalensi PJK, 67 %, jauh

lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (13 %). Tentu saja, cukup banyak faktor yang berperan, tapi yang pasti terdapat perbedaan kadar insulin serum pada kedua kelompok ini, yang dapat menerangkan pengaruhnya terhadap proses aterosklerosis secara langsung maupun tidak langsung (22).

Pada Tabel 4 dan Tabel 5 dicoba untuk menggambarkan berbagai variabel diatas berdasarkan kelompok lain yakni kelompok hiper C-peptidemia dan kelompok normal C-peptidemia. Dengan membandingkan kedua kelompok ini, semakin memperkuat kesimpulan tentang peranan resistensi insulin / hiperinsulinemia sebagai penyebab perbedaan.

Korelasi yang cukup kuat antara peningkatan kadar C-peptida serum dengan tekanan darah dan glukosa darah terlihat pada Gambar 1 dan Gambar 2.

DISIMPULAN.

1. Pada hipertensi essensial lebih sering ditemukan keadaan meningkatnya kadar C-peptida serum dan intoleransi terhadap glukosa dibandingkan dengan non-hipertensi.
2. Beberapa variabel dari sindroma resistensi insulin lainnya juga meningkat pada hipertensi essensial.
3. Penelitian ini memperkuat laporan sebelumnya bahwa pada hipertensi essensial ditemukan resistensi terhadap insulin.

SARAN.

Dalam penanganan penderita hipertensi essensial, serbagunanya asasan pengobatan haruslah lebih luas, tidak hanya upaya penurunan tekanan darah saja, tapi juga mencakup antisipasi kearah resistensi insulin beserta gejala gejala yang diakibatkannya.

FTAR KEPUSTAKAAN.

- Askandar Tjokroprawiro. Clinical Aspect of Insulin Resistance as Risk Factor for CHD. Symposium Endocrinology and Metabolism Update, Surabaya. 1991:138-210.
- Asman Manaf. The Profile of Hypertension in Diabetic Out-patients. Naskah Lengkap KONAS PERKENT II. 1989.
- Asman Manaf. NIDDM, Sindroma X dan Penyakit Jantung Koroner. Acta Medica Indonesiana. 1993;21, No. 2
- Bates IM. Prevalence of Hyperlipidemia in a Large Sample Population. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4, Suppl. 2:196-200.
- Bonora E and Zavaroni I. Peripheral Hyperinsulinemia of Simple Obesity: Pancreatic Hypersecretion or Impaired Insulin Metabolism? J Clin Endocrinol Metab. 1984. 59:1121-1127.
- DeFronzo RA. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Coronary Artery Disease: A Complex Metabolic Web. J Cardiovasc Pharmacol. 1992. 20 (suppl. 11):S1-S16.
- Djokomoelyanto and Hadimartono. Lipid Profile and Primary Hyperlipidemia in Diabetic Patients in Dr. Kariadi Hospital Semarang. Symposium New Era in Management of Hyperlipidemia 1985:39-46.
- Ferrannini E. Insulin Resistance in Essential Hypertension. N Engl J Med. 1987;317:350-357.
- Gotto AM. Controlling Hypertriglyceridemia in Diabetes. Clinical. 1989;7 No. 2:26-29.
- Hendromartono. Hypertension in Diabetes Mellitus. Naskah Lengkap KONAS PERKENT II. 1989.
- Holdaway IM. Insulin Resistance and Antihypertensive. Medical Progress. 1991.
- Horwitz DL and Kuyuzs H. Circulating Serum C-Peptide, A Brief Review of Diagnostic Implications. Medical Intelligence. 1976;295. No. 4:207-209.
- Imam Parsudi and Djokomoelyanto. Insulin Resistance in Association with Management of Hypertension. The Journal of the Indonesian Medical Association. 1991;1, No. 9:544-548.
- Julius S and Jamerson K. Sympathetics, Insulin Resistance and Coronary Risk in Hypertension: The "Chicken and Egg" Question. Journal of Hypertension. 1994;12:495-502.

- Kasim SF and Tseng K. Significance of Hepatic Triglyceride Lipase Activity in the Regulation of Serum HDL in Type II Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:183-187.
- Krans HMJ. Insulin Receptor and Insulin Resistance in Clinical Practice. Symposium Endocrinology and Metabolism Update, Surabaya. 1991:179-187.
- Mahler RJ. Diabetes and Hypertension. *Horm Metab Res.* 1990; 22:599-607.
- Pollare T. Hypertension as One Part of A Metabolic Cardiovascular Syndrome. Edit. Wastenson & Ljungberg AB, Malmo, Sweden. 1989:25-33.
- Reardon MF. Lipoprotein Predictors of the Severity of Coronary Artery Disease in Men and Women. *Circulation.* 1985;71, No.5:881-888.
3. Reaven GM. How Insulin Resistant Are Patients with NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:32-36.
1. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
2. Reaven GM. Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Clinician.* 1989;7, No2:10-14.
3. Reaven GM. Abnormal Lipid Metabolism in NIDDM, Pathogenesis and Treatment. *Clinicians Guide to NIDDM.* Marcel Dekker Inc. 1989:115-129.
4. Reaven GM. Abnormal Fatty Acid Metabolism in NIDDM. *Clinical An.* 1989;7, No.2:21-25.
5. Reaven GM. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Hypertriglyceridemia in the Etiology and Clinical Course of Hypertension. *Am J Med.* 1991;90, Suppl. 2A:7-12.
6. Resnick ML. Ionic Basis of Hypertension, Insulin Resistance, Vascular Disease and Related Disorders, The Mechanism of Syndrome X. *AJH.* 1993;6:1235-1346.
7. Savage SJ and Miller LA. The Future of Calcium Channel Blocker Therapy in Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18, Suppl. 1:19-24.
8. Shen DC. Resistance to Insulin Stimulated Glucose Uptake in Patients with Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66: 580-583.
9. Slamet Guyono. Clinical Implication of Insulin Resistance in Association with Risk Factor for CHD. Symposium on New Strategy in Management of Risk factor for CHD. 1991:1-11.
6. Weidmann P et al. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Hypertension. *Journal of Hypertension.* 1993;11 (Suppl.5): 527-538.