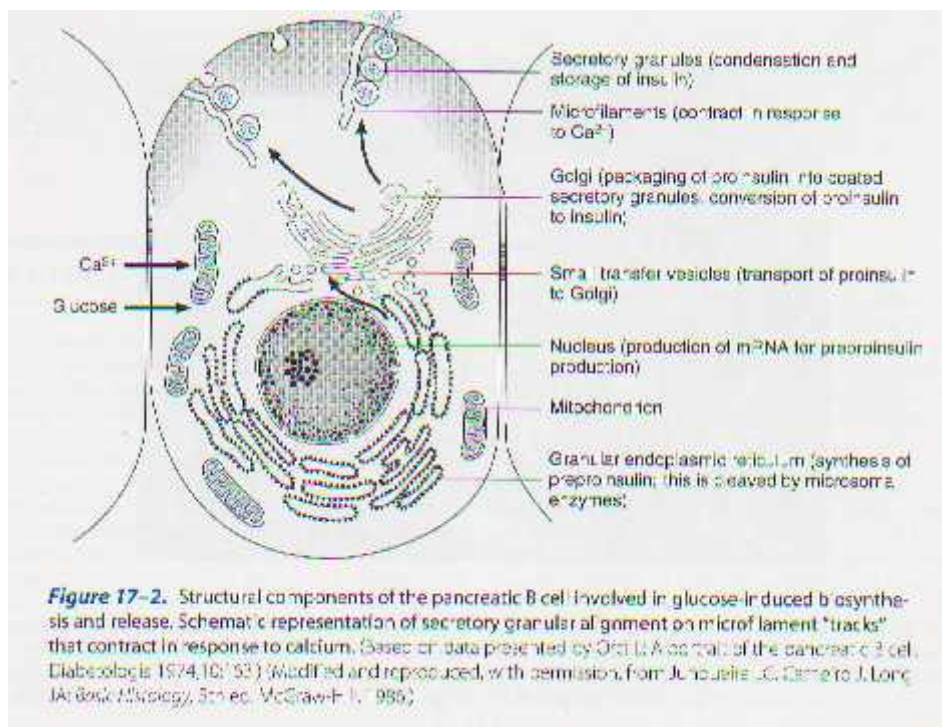


Resistensi Insulin : Definisi, Mekanisme dan Pemeriksaan Laboratoriumnya

A.A. Wiradewi Lestari

Insulin adalah hormon protein, yang disimpan dalam sel beta pankreas sebagai bentuk kristalin. Insulin terdiri dari 2 rantai, dan chain yang dihubungkan oleh jembatan disulfida. Gen insulin manusia terletak pada lengan pendek kromosom 11. A prekursor molekul, proinsulin, peptida dari MW 11.500 diterjemahkan dari proinsulinmRNA di Retikulum Endoplasma sel beta pankreas. Microsomal enzyme membelah proinsulin (MW 9000) segera setelah sintesis.

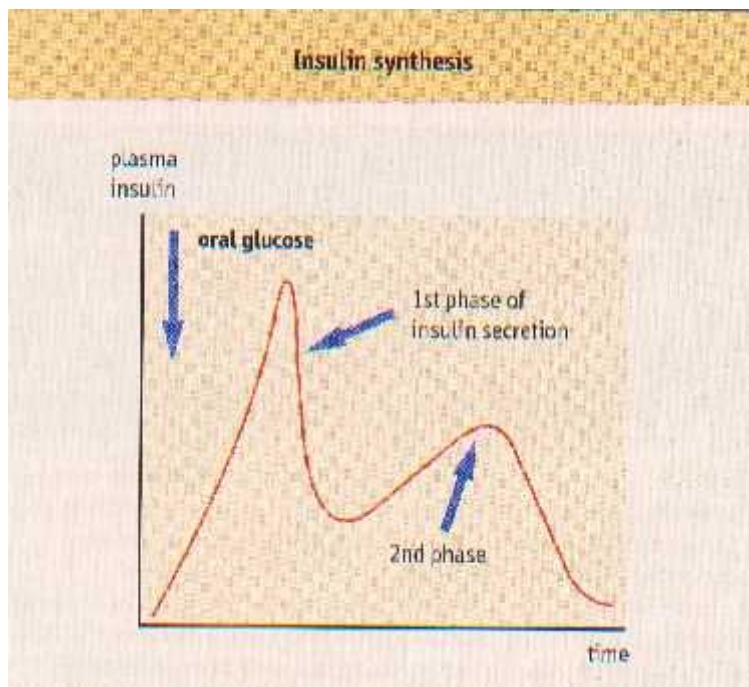


Gambar 1. Struktur Sel pankreas

Proinsulinis diangkut ke Golgi aparatus, di mana kemas ke secretorygranule. Maturation dari secretorygranule yang terkait dengan konversi insulin proinsulinto dan C-peptida. Normal dewasa secretorygranules mengandung insulin dan C-peptida di

equimolar amounts. Insulin and C-peptide are then released from the cell. C-peptide is released in an amount equimolar to insulin. Half-life in plasma is 3-5 minutes. Liver is the main organ for insulin metabolism (50%).

Insulin has effects as a paracrine or endocrine. As a paracrine, insulin can inhibit glucagon secretion, while as an endocrine, insulin has effects on muscle, liver, and adipose tissue. The presence of insulin facilitates glucose from the blood to enter the cell as an energy source. In its metabolism, there are 4 types of *glucose transporters* (GLUT) that work in different cells. Glucose stimulates insulin secretion and inhibits glucagon secretion. The larger subunit (alpha) MW 135,000 D is entirely extracellular, and binds to the insulin molecule. The alpha subunit is linked by a disulfide bond to the smaller beta subunit MW 95,000 D.

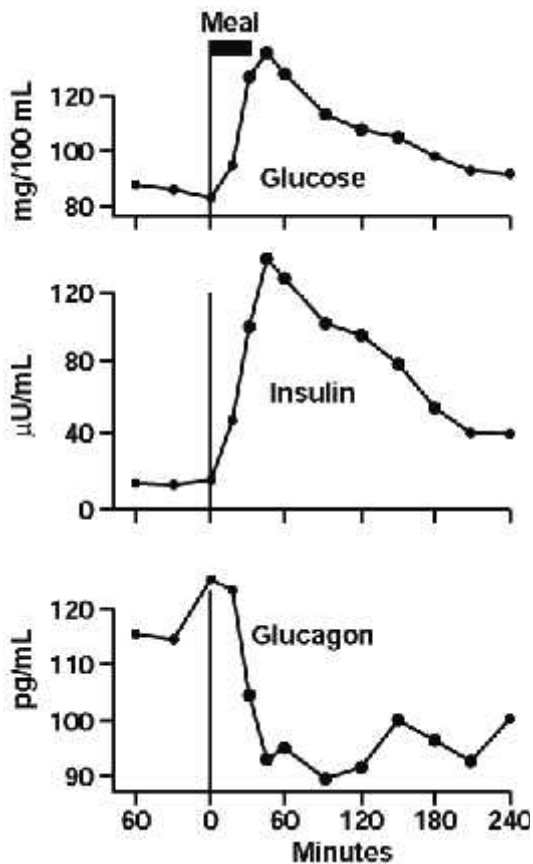


Gambar 2. Phase sekresi insulin

Insulin resistance is the decrease in the ability of insulin to stimulate the use of glucose in the body or the decrease in the response of target organs (muscle, heart muscle, adipose tissue, and liver).

terhadap konsentrasi insulin fisiologis. Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat prereseptor, reseptor, postreseptor dan GLUT. Insulin resisten dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM. Diantara penyebab tersebut, obesitas adalah penyebab tersering resistensi insulin, yang diawali dengan berkurangnya jumlah reseptor insulin dan kegagalan reseptor untuk mengaktifkan tirosin kinase.

Resistensi insulin ini tidak hanya ditemukan pada obesitas dengan diabetes maupun prediabetes, tetapi juga ditemukan pada obesitas yang relatif euglikemia. Resistensi insulin pada obesitas yang relatif euglikemia tidak berlanjut menjadi DM tipe 2 karena tidak terjadi kelainan sekresi insulin oleh pankreas, sehingga kadar glukosa darah tetap normal walaupun terjadi hiperinsulinemia. Oleh karena itu, meskipun resistensi insulin adalah faktor risiko utama terjadinya intoleransi glukosa dan DM tipe 2, mayoritas individu dengan resistensi insulin tidak berlanjut menjadi DM tipe 2 tetapi tetap memiliki risiko tinggi terjadinya aterotrombosis/penyakit kardiovaskular walaupun tanpa disertai dislipidemia (Depres, 1999).

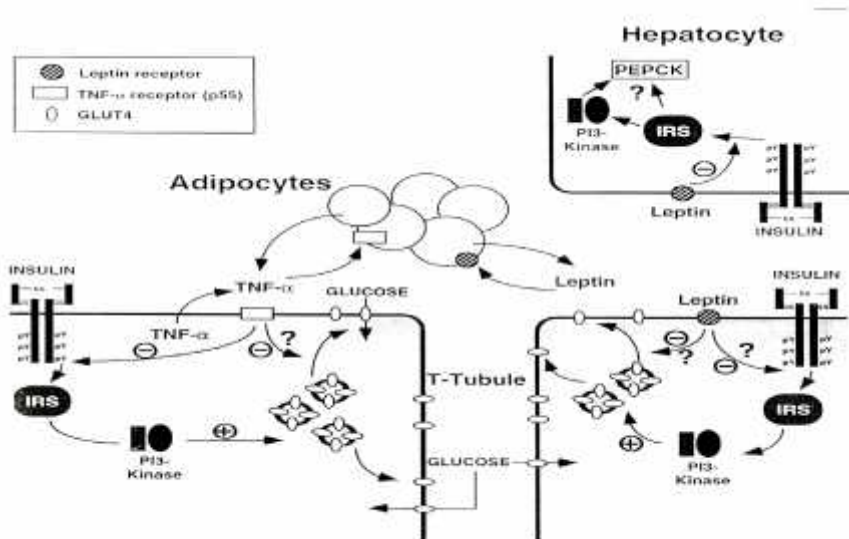


Gambar 3. Kadar glukosa, insulin dan glukagon setelah makan

Pada keadaan normal, insulin merangsang transport glukosa dengan mekanisme sebagai berikut. Pada tahap awal, insulin berikatan dengan subunit α reseptor tirosin kinase. Saat berikatan ini, insulin mengaktivasi subunit tirosin kinase. Tirosin kinase yang telah teraktivasi memfosforilasi protein *insulin receptor substrates* (IRS) pada tirosin dan kemudian akan berikatan dengan subunit p85 dari *Phosphatidil Inositol* (PI) 3-kinase. Ikatan protein IRS dengan p85 merangsang aktivitas katalitik p110 dari PI 3-kinase. Insulin mendistribusikan PI 3-kinase yang telah teraktivasi ke *glucose transporters* (GLUT4) intrasel yang mengandung vesikel. PI 3-kinase ini diduga berperan dalam fusi vesikel dengan permukaan sel, sehingga terjadi *up-take* glukosa dari permukaan sel ke intrasel (gambar 2). PI 3-kinase ini juga berperan dalam

merangsang fosforilasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) untuk membentuk NO (Depres, 1999).

Pada obesitas, terjadi kelainan jumlah dan fungsi reseptor insulin. Terjadinya resistensi insulin tidak terlepas dari peran TNF- α . Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi TNF- α dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF- α mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga IRS tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang berkurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI 3-kinase. Aktivasi PI 3-kinase yang menurun menyebabkan vesikel pada GLUT4 tidak dapat berfusi dengan permukaan sel dan pembentukan NO berkurang. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel (gambar 2) (Depres, 1999).



Gambar 4. Mekanisme resistensi insulin pada obesitas (Depres, 1999).

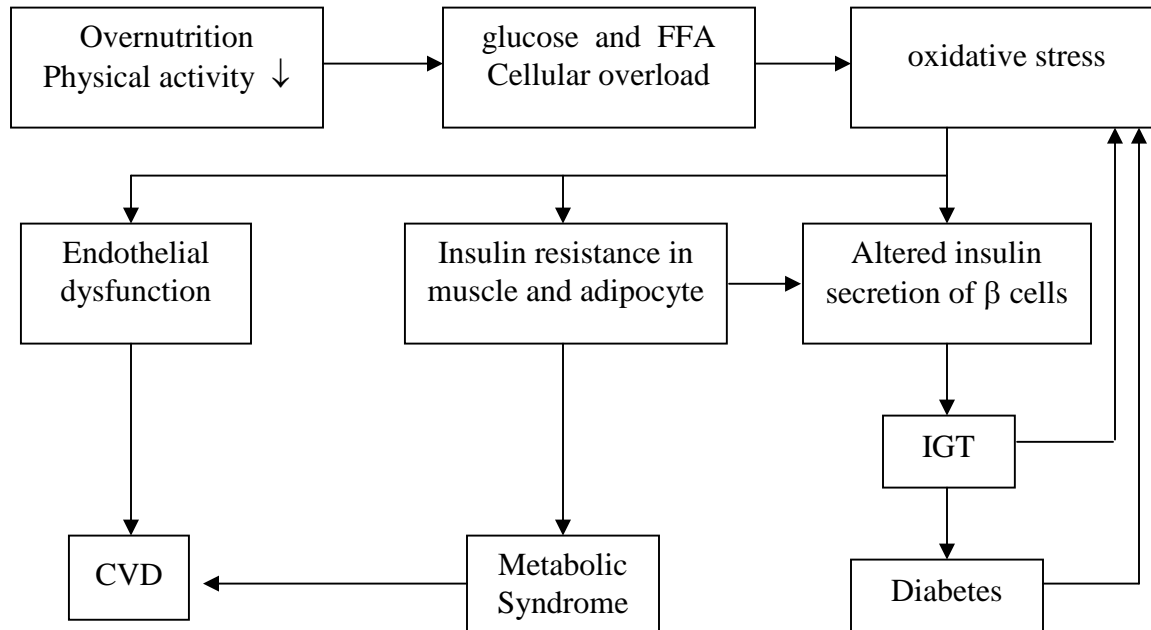
Selain TNF- α , leptin yang dikeluarkan oleh sel lemak visceral dapat menghambat kerja insulin di hati dengan mengganggu pemberian sinyal untuk reseptor insulin. Hal ini dapat

menurunkan *down-regulation* enzim *phosphoenolpyruvate carboxykinase* yang diperlukan pada glukoneogenesis, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis di hati (gambar 2) (Depres, 1999).

Endotel pembuluh darah merupakan salah satu sasaran aksi insulin. Respon endotel terhadap insulin adalah peningkatan pengeluaran NO. NO berperan dalam menurunkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, mencegah adesi monosit ke sel endotel, meningkatkan fibrinolisis, menurunkan adesi trombosit dan peroksidasi lipid yang semuanya bertujuan untuk melindungi dinding pembuluh darah dari pembentukan *plaque*. Resistensi insulin menyebabkan terganggunya respon endotel untuk mengeluarkan NO sehingga terjadi disfungsi endotel (Depres, 1999).

Mekanisme lain yang dapat menerangkan hubungan antara obesitas dengan resistensi insulin dan disfungsi endotel adalah peningkatan produksi radikal bebas. Kelebihan asupan makanan dan penurunan aktivitas fisik pada obesitas mengakibatkan beban glukosa dan asam lemak bebas dalam sel meningkat. Transformasi energi yang terjadi, ternyata disertai dengan peningkatan pembentukan radikal bebas yang melebihi *antioxidant defence capacity* yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (stres oksidatif) (Ceriello, 2004; Tjokroprawiro, 2005). Sel otot dan lemak mampu melindungi dirinya dari keadaan ini dengan menjadi resisten terhadap kerja insulin. Resistensi ini bertujuan untuk mengurangi masuknya glukosa dan asam lemak bebas ke dalam sel. Sel β pankreas dan endotel adalah jaringan yang tidak tergantung pada insulin. Kelebihan glukosa dan asam lemak bebas dalam sel ini menyebabkan stres oksidatif yang akan merangsang terjadinya disfungsi pada sel β maupun endotel (gambar 3) (Ceriello, 2004). Endotel mempunyai peran penting dalam mempertahankan dinding pembuluh darah,

tekanan darah, aliran darah dan status redoks (Depres, 1999). Endotel juga berfungsi untuk membantu pembentukan sirkulasi kolateral untuk mencegah perluasan infark (Hurst, 2003).



Gambar 5. Peran stres oksidatif dalam terjadinya disfungsi endotel (Ceriello, 2004).

Terjadinya disfungsi endotel merupakan faktor pencetus terjadinya penyakit kardiovaskular dan MAU, sebab disfungsi endotel diduga memegang peran penting dalam terjadinya aterosklerosis (Depres, 1999; Rotter, 2004; Societa, 2005). Proses sklerosis tidak hanya terjadi pada pembuluh darah jantung, tetapi juga pada arteri aferen dan eferen glomerulus. Kelainan ini dapat menjadi dasar terjadinya MAU pada obesitas, sebab pada keadaan sklerosis terjadi peningkatan tekanan kapiler ginjal dan perubahan permeabilitas membran kapiler glomerulus yang mengakibatkan lolosnya albumin melalui glomerulus (Societa, 2005). MAU dapat menggambarkan terjadinya kerusakan pembuluh

Berbagai model telah diciptakan untuk mengestimasi adanya resistensi insulin. Salah satunya adalah *Homeostasis Model Assessment insulin resistance* (HOMA-IR). Model ini pertama kali dijelaskan pada tahun 1985 oleh Matthews, dan memiliki korelasi yang kuat dengan teknik klem glukosa. HOMA-IR dirumuskan sebagai $(\text{insulin puasa } (\mu\text{U} / \text{mL}) \times \text{glukosa puasa } (\text{mmol} / \text{L})) : 22,5$. HOMA-IR rendah menandakan sensitivitas insulin yang tinggi, sedangkan HOMA-IR tinggi menunjukkan resistensi insulin yang tinggi. Pemeriksaan insulin dilakukan dengan metode *chemiluminescent (sandwich) immunoassay*, dengan bahan berupa serum / plasma Li-heparin / plasma K3-EDTA / plasma natrium sitrat. Sampel tersebut akan stabil pada suhu kamar selama 8 jam / 2-8⁰C selama 24 jam / -20⁰C selama 6 bulan. Beberapa obat, ternyata dapat meningkatkan kadar insulin, seperti kortikosteroid, levodopa dan kontrasepsi oral.