



# Hubungan Fungsi Sel $\beta$ Pankreas dengan Profil Lipid Individu dengan Toleransi Glukosa Normal

Farik Zarmal, Santi Syafril, Dharma Lindarto

Divisi Endokrinologi Metabolik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Beberapa studi mendapatkan bahwa disfungsi sel  $\beta$  pankreas akibat dislipidemia merupakan faktor risiko independen timbulnya DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara fungsi sel  $\beta$  pankreas (HOMA-B) dan profil lipid (kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida) pada individu dengan toleransi glukosa normal. **Metode:** Studi potong lintang terhadap 32 individu bukan penderita DM tipe 2 dengan toleransi glukosa normal. Uji Spearman digunakan untuk menilai korelasi antara HOMA-B dan profil lipid. **Hasil:** Dari 32 sampel, diperoleh hasil bahwa fungsi sel  $\beta$  pankreas memiliki hubungan signifikan dengan kolesterol total ( $r = -0,601$ ;  $p = 0,0001$ ) dan LDL ( $r = -0,555$ ;  $p = 0,001$ ), di mana peningkatan kadar kolesterol total dan LDL diikuti penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas. Tidak terdapat hubungan signifikan antara fungsi sel  $\beta$  pankreas dengan HDL dan trigliserida pada studi ini. **Simpulan:** Terdapat hubungan signifikan antara HOMA-B dengan kolesterol total dan LDL. Tidak terdapat hubungan signifikan antara HOMA-B dengan HDL dan TG. Kadar kolesterol total dan LDL dapat menjadi prediktor awal disfungsi fungsi sel- $\beta$  pankreas.

**Kata kunci:** HDL, HOMA-B, kolesterol total, LDL, profil lipid, trigliserida

## ABSTRACT

**Background:** Several studies conclude that pancreatic  $\beta$  cell dysfunction may act as DM independent risk factor. This study is intended to find out a relationship between pancreatic  $\beta$  cell dysfunction and lipid profile in individuals with normal glucose tolerance. **Method:** A cross-sectional study on 32 individuals with normal glucose tolerance. Spearman test was conducted to assess the correlation between HOMA-B and lipid profile. **Result:** A significant relationship between pancreatic  $\beta$  cell function with total cholesterol ( $r = -0,601$ ;  $p = 0,0001$ ) and LDL ( $r = -0,555$ ;  $p = 0,001$ ) was found, decrease of pancreatic  $\beta$  cell function was associated with increase of total cholesterol and LDL. No significant relationship between pancreatic  $\beta$  cell function with HDL and TG was found in this study. **Conclusion:** A relationship is found between pancreatic  $\beta$  cell function with total cholesterol and LDL. No significant relationship between pancreatic  $\beta$  cell function with HDL and TG. Total cholesterol and LDL could be used as an early predictor of pancreatic  $\beta$  cell dysfunction. **Farik Zarmal, Santi Syafril, Dharma Lindarto. The Relationship between Pancreatic  $\beta$  Cell Function and Lipid Profile in Individuals with Normal Glucose Tolerance.**

**Keywords:** HDL, HOMA-B, LDL, lipid profile, total cholesterol, trygliserida

## PENDAHULUAN

Dislipidemia, berupa peningkatan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL), trigliserida (TG), kolesterol total, dan penurunan kadar *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL), telah dikenal sebagai faktor risiko dan prediktor penyakit kardiovaskular.<sup>1,2,3</sup>

Banyak faktor (seperti hiperglikemia/glukotoksitas, lipotoksitas, autoimun, inflamasi, adipokin, amiloid islet, inkretin, dan resistensi insulin) mempengaruhi fungsi sel  $\beta$  pankreas. Beberapa studi telah mendokumentasikan bahwa disfungsi sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan dislipidemia dapat

mengarah menjadi diabetes melitus (DM) tipe 2 dan merupakan faktor independen timbulnya DM tipe 2.<sup>4</sup>

DM merupakan kondisi kompleks, yang intinya terdapat disfungsi sel  $\beta$  pankreas.<sup>5</sup> Resistensi insulin perifer dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas merupakan karakteristik penanda DM tipe 2.<sup>6,7,8</sup> Tes toleransi glukosa oral (TTGO) yang dapat menilai fungsi sel  $\beta$ , hanya dapat menjelaskan 27-64% perkiraan kerusakannya. Beberapa pemeriksaan lain yang lazim digunakan dalam penentuan derajat kerusakan sel  $\beta$  di antaranya pemeriksaan kadar insulin, proinsulin, dan sekresi peptida penghubung (*C-peptide*), serta

penilaian homeostatik (*homeostatic model assessment/ HOMA*).<sup>9</sup>

Pola aterogenik lipid tidak hanya terdapat pada individu diabetes dan prediabetes, namun juga pada individu dengan toleransi glukosa normal. Walaupun beberapa studi telah mendokumentasikan akibat dislipidemia terhadap fungsi sel  $\beta$  pada subjek hiperglikemia, hubungan fungsi sel  $\beta$  dan dislipidemia pada subjek dengan toleransi glukosa normal perlu diklarifikasi. Zeng, dkk.<sup>1</sup> mendapatkan bahwa fungsi sel  $\beta$  menurun pada individu dengan LDL tinggi. Roehrich, dkk.<sup>16</sup> juga melaporkan bahwa nilai LDL tinggi

## HASIL PENELITIAN



menginduksi apoptosis sel  $\beta$ . Sementara HDL tinggi menstimulasi sekresi insulin serta menghambat apoptosis sel  $\beta$ .<sup>1</sup>

Berdasarkan uraian di atas serta hasil yang berbeda antar studi yang telah ada, penulis berminat untuk meneliti hubungan profil lipid (kolesterol total, LDL, HDL, dan TG) terhadap fungsi sel  $\beta$  pankreas (HOMA-B).

### METODE

Penelitian ini merupakan uji potong lintang dengan metode deskriptif analitik. Penelitian dilaksanakan di poliklinik rawat jalan pada pasien berusia >20 tahun dengan toleransi glukosa normal. Pasien yang tidak bersedia diperiksa, pasien diabetes melitus, dislipidemia sekunder, subjek pernah atau sedang menggunakan obat dislipidemia, tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Pada responden dilakukan anamnesis pribadi, pemeriksaan tanda vital, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan darah perifer lengkap, profil lipid, glukosa, dan insulin saat puasa.

Data karakteristik dasar populasi penelitian deskriptif ditampilkan dengan tabulasi. Uji Shapiro-Wilk digunakan untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak. Untuk mengetahui hubungan antara fungsi sel  $\beta$  pankreas dan profil lipid digunakan uji korelasi Spearman. Untuk mengetahui adanya perbedaan nilai HOMA-B berdasarkan profil lipid dan variabel lain digunakan uji Kruskal Wallis. Data diolah dan dianalisis menggunakan program SPSS 21.0 dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ .

*Ethical clearance* (izin melakukan penelitian) diperoleh dari Komite Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

### HASIL

Penelitian diikuti 32 pasien yang telah memenuhi kriteria. Sebagian besar subjek (59,4%) berjenis kelamin laki-laki dengan rerata usia 32,5 tahun. Rerata IMT 26,81 kg/m<sup>2</sup> dan rerata ukuran lingkaran perut subjek 93,53 cm (Tabel 1).

Tabel 2 menampilkan nilai rerata hasil pemeriksaan glukosa puasa, insulin saat puasa, profil lipid, dan HOMA-B subjek penelitian. Berdasarkan uji Shapiro Wilk diketahui

Tabel 1. Karakteristik demografi

Karakteristik Subjek Penelitian	n = 32
<b>Karakteristik Demografi</b>	
Jenis Kelamin, n (%)	
- Laki-laki	19 (59,4)
- Perempuan	13 (40,6)
Usia, rerata (SB), tahun	32,5 (9,18)
<b>Karakteristik Klinis</b>	
IMT, rerata (SB), kg/m <sup>2</sup>	26,81 (6,0)
Lingkar Perut, rerata (SB), cm	93,53 (17,51)

Tabel 2. Karakteristik laboratorium

Karakteristik Laboratorium	Rerata (SB)
Glukosa Puasa	81,13 ( $\pm 8,98$ )
Insulin Puasa	11,13 ( $\pm 7,17$ )
HOMA B	399,49 ( $\pm 593,98$ )
Kolesterol Total	195 ( $\pm 35,71$ )
LDL	130,84 ( $\pm 33,31$ )
HDL	48,16 ( $\pm 9,13$ )
Trigliserida	96,13 ( $\pm 34,64$ )

bahwa data yang berdistribusi normal adalah glukosa puasa, kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida ( $p > 0,05$ ).

Hasil analisis menunjukkan perbedaan signifikan kadar HOMA-B berdasarkan kadar LDL dan kolesterol total ( $p < 0,05$ ). Rerata kadar HOMA-B cenderung menurun sesuai dengan peningkatan kadar LDL. Rerata tertinggi ditunjukkan pada subjek dengan kadar LDL <100 mg/dL, yaitu 773,16 mg/dL, sedangkan kadar HOMA-B terendah terdapat pada kelompok subjek dengan kadar LDL antara 160-189 mg/dL, yaitu 76,96 mg/dL. Rerata kadar HOMA-B juga cenderung makin menurun sesuai peningkatan kadar kolesterol total. Rerata tertinggi ditunjukkan pada subjek dengan kadar Kolesterol Total <200 mg/dL, yaitu 420,09 mg/dL, sedangkan kadar HOMA-B terendah terdapat pada kelompok subjek dengan kadar Kolesterol Total  $\geq 240$  mg/dL, yaitu 259,31 mg/dL.

Tidak ditemukan perbedaan rerata yang signifikan nilai HOMA-B berdasarkan kadar HDL dan trigliserida ( $p > 0,05$ ) (Tabel 3).

Ditemukan korelasi signifikan antara HOMA-B dengan kolesterol total dan LDL (uji korelasi Spearman  $p < 0,05$ ). Untuk parameter HDL, trigliserida, lingkaran perut, dan IMT tidak ditemukan hubungan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) (Tabel 4).

Tabel 3. Perbedaan nilai HOMA-B berdasarkan kadar LDL, kolesterol total, HDL, dan trigliserida

	n	HOMA-B	p
<b>LDL, mg/dL</b>			
< 100	5	773,16 (646,71)	0,007
100-129	13	307,31 (265,31)	
130-159	8	463,89 (994,35)	
160-189	3	76,96 (27,14)	
$\geq 190$	3	326,98 (404,59)	
<b>Kolesterol Total, mg/dL</b>			
< 200	19	420,09 (434,34)	0,008
200-239	9	418,3 (940,04)	
$\geq 240$	4	259,31 (356,99)	
<b>HDL, mg/dL</b>			
< 40	5	269,84 (471,62)	0,827
40-59	24	425,15 (657,65)	
$\geq 60$	3	243,67 (58,79)	
<b>Trigliserida, mg/dL</b>			
< 150	29	405,42 (615,66)	0,206
150-199	2	116,30 (84,86)	
200-249	1	794,07	

Tabel 4. Korelasi HOMA-B dengan profil lipid, lingkaran perut, dan IMT

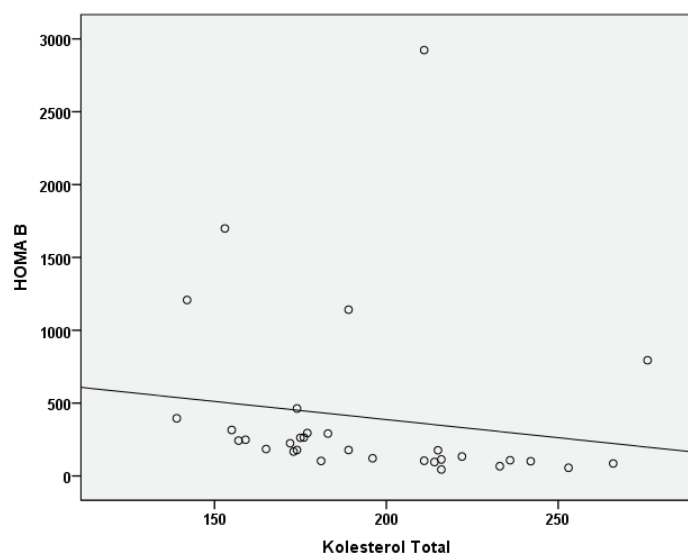
	p	r
Kolesterol Total	0,0001	-0,601
LDL	0,001	-0,555
HDL	0,856	-0,033
Trigliserida	0,534	-0,114
Lingkar Perut	0,05	0,350
IMT	0,138	0,268

Terdapat korelasi kuat dan bersifat negatif ( $r = -0,601$ ) antara HOMA-B dan kolesterol total, artinya peningkatan kadar kolesterol total akan diikuti penurunan nilai HOMA-B (Gambar 1).

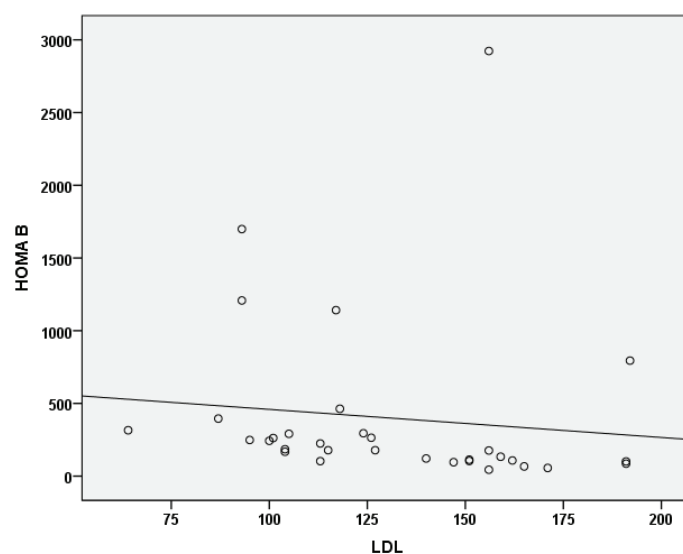
Terdapat korelasi sedang dan bersifat negatif ( $r = -0,555$ ) antara HOMA-B dan LDL, artinya peningkatan kadar LDL akan diikuti penurunan nilai HOMA-B (Gambar 2).

### PEMBAHASAN

Homeostasis kolesterol merupakan hal fundamental terkait dengan fungsi sekresi insulin sel  $\beta$ , akumulasi kolesterol berlebihan pada sel  $\beta$  dapat menimbulkan lipotoksitas yang menginduksi hiperglikemia, mengurangi sekresi insulin, menyebabkan disfungsi sel  $\beta$  dan mengurangi massa sel  $\beta$ .<sup>1,9</sup> Beberapa studi mendapatkan bahwa orang-orang dengan diabetes atau prediabetes memiliki nilai kolesterol total lebih tinggi jika dibandingkan individu dengan toleransi glukosa normal.<sup>1</sup> Disfungsi sel  $\beta$  memiliki karakteristik berupa



Gambar 1. Korelasi HOMA-B dan kolesterol total



Gambar 2. Korelasi HOMA-B dan LDL

ketidakmampuan mengangkut glukosa ke sel  $\beta$  melalui *glucose transporter 2* atau menstimulasi sintesis insulin, mengakibatkan menurunnya sekresi insulin yang distimulasi glukosa.<sup>7</sup>

Pada keadaan resistensi insulin terjadi peningkatan sekresi TG oleh hati yang dapat disebabkan oleh peningkatan sintesis TG oleh hati. Resistensi insulin menyebabkan defisiensi insulin relatif, yang selanjutnya meningkatkan lipolisis lemak jaringan adipose menghasilkan asam lemak bebas dan gliserol yang selanjutnya diambil oleh hati. Asam lemak bebas yang berlebih digunakan untuk sintesis TG yang tidak seluruhnya dapat digunakan untuk oksidasi beta, sehingga menyebabkan peningkatan sintesis TG oleh hati.<sup>7</sup> Dengan demikian, terdapat pengaruh resiprokal dislipidemia terhadap fungsi sel  $\beta$  dan sebaliknya disfungsi sel  $\beta$  terhadap metabolisme lipid.<sup>9</sup> Beberapa studi *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa hipertriglisieridemia mengganggu sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui siklus glukosa-asam lemak, oksidasi asam lemak menghambat oksidasi glukosa dengan menurunkan aktivitas piruvat dehidrogenase

(PDH) dan meningkatkan aktivitas PDHkinase. Selain itu, peningkatan nilai TG menginduksi apoptosis sel  $\beta$  dengan cara meningkatkan nilai keramid dan nitrit oksida.<sup>2</sup> Namun, pada studi ini tidak didapatkan hubungan signifikan antara fungsi sel  $\beta$  dan TG.

Pada studi ini didapatkan bahwa fungsi sel  $\beta$  menurun seiring meningkatnya nilai LDL. Hal ini sesuai dengan studi Zeng, dkk. yang mendapatkan bahwa fungsi sel  $\beta$  menurun pada individu dengan LDL tinggi terutama laki-laki.<sup>1</sup> Studi ini menunjukkan bahwa LDL menghambat sekresi insulin yang distimulasi glukosa dan proliferasi sel  $\beta$ .<sup>1</sup> Lebih lanjut, Roehrich, dkk. melaporkan bahwa nilai LDL tinggi (>6 mmol/L) menginduksi apoptosis sel  $\beta$ .<sup>16</sup> Pada studi ini juga didapatkan nilai HOMA-B kembali meningkat pada kadar LDL<sup>3</sup> 190 mg/dL dibandingkan 160-189 mg/dL walaupun tetap lebih rendah dibandingkan kadar LDL <100 mg/dL, mungkin disebabkan jumlah sampel kelompok kadar LDL <100 mg/dL yang kecil.

Baru-baru ini juga dikatakan bahwa HDL memiliki peran dalam homeostasis glukosa.<sup>15</sup> Terdapat hipotesis bahwa abnormalitas

HDL dapat menurunkan perlindungan sel  $\beta$  pankreas dari stres oksidatif, apoptosis, inflamasi dan akumulasi kolesterol. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa HDL melindungi sel  $\beta$  pankreas dari apoptosis dan memiliki efek anti-oksidatif (menghambat LDL teroksidasi, yang dapat menyebabkan gangguan terhadap insulin).<sup>15</sup> Namun, pada studi ini tidak didapatkan hubungan signifikan antara fungsi sel  $\beta$  pankreas dan HDL. Alasan spesifiknya saat ini belum diketahui, namun diduga bahwa HDL mungkin baru memiliki peranan penting dalam melindungi sel  $\beta$  pankreas pada tahap lanjut penyakit, yaitu pada toleransi glukosa terganggu atau DM tipe 2. Karena itu perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai hubungan HDL dan fungsi sel  $\beta$  pankreas pada individu dengan toleransi glukosa normal.<sup>1</sup>

### SIMPULAN

Fungsi sel  $\beta$  pankreas memiliki hubungan negatif signifikan dengan kolesterol total dan LDL. Tidak terdapat hubungan signifikan antara fungsi sel  $\beta$  pankreas dengan HDL dan trigliserida pada studi ini. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL dapat menjadi prediktor awal dari disfungsi sel  $\beta$  pankreas.

### DAFTAR PUSTAKA :

1. Zheng T, Gao Y, Tian H. Relationship between blood lipid profiles and pancreatic islet  $\beta$  cell function in Chinese men and women with normal glucose tolerance: across-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12:634.
2. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al. Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults. *Lipids in Health and Disease* 2011;10:79.
3. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular Diabetol*. 2014;13:146.

## HASIL PENELITIAN



4. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2011. Jakarta: PB. PERKENI; 2011.
5. Purnamasari D. Buku ajar ilmu penyakit dalam: Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2011: 292. p. 1880-3.
6. Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: Reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications. *The Review of Diabetic Studies*. 2012.
7. Beaudry JL, Riddell MC. Effects of glucocorticoids and exercise on pancreatic  $\alpha$ -cell function and diabetes development. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28: 560–73.
8. Usgaonkar AP, Dhume CY, Amonkar SD. Comparative assessment of insulin sensitivity and pancreatic beta cell function in diabetics and non-diabetics. *Internat J Pharma Bio Sci*. 2012.
9. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dislipidemia di Indonesia. PERKENI. 2012.
10. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: From mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochemia-medica*. 2013.
11. Pftzner A, Derwahl M, Jacob S, Hohberg C, Blummer E, Lehmann U, et al. Limitations of the HOMA-B score for assessment of b-Cell functionality in interventional trials-results from PIOglim study. *Diabetes Technol & Therapeutic*. 2010; 12: 599-604.
12. Karam JH, Forsham PH. Endokrinologi dasar & klinik: Hormon-hormon pankreas dan diabetes melitus. Jakarta: EGC; 2000: 15. p. 745-8.
13. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(Suppl 2): 35-45.
14. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct effect of cholesterol on insulin secretion a novel mechanism for pancreatic  $\beta$  cell dysfunction. *Diabetes*. 2007; 56: 2328–38.
15. Dullaart RPF, Annema W, Boer JFd, Tietge UJF. Pancreatic  $\beta$ -cell function relates positively toHDL functionality in well-controlledtype 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012;222:567-73.
16. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, Herz J, Nimpf J, Azhar S, et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *Biol Chem*. 2003;278:18368–75.

**CME**

Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)