

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN UNGGULAN PERGURUAN TINGGI (P)**



**EKSPLORASI PANCREATIC PROTEIN SERUM MARKER PADA
PENDERITA DM TIPE 2: UPAYA PENGEMBANGAN PERANGKAT
DETEKSI DINI PANKREATITIS**

Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun

Ketua/Anggota Tim

Arie Srihartiyastutie, S.Si, MKes / NIDN. 26037203

DR. dr. Tinny Endang Hernowati, SpPK / NIDN. 0025125204

Darmanto, S.Si / NIDN. 30058301

Dibiayai oleh :

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi.

Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Melalui DIPA Universitas Brawijaya
Nomor : DIPA-023.04.2.414989/2013, Tanggal 5 Desember 2012, dan berdasarkan
SK Rektor Universitas Brawijaya Nomor : 407/SK/2013 tanggal 2 September 2013

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

Desember 2013

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : EKSPLORASI PANCREATIC PROTEIN SERUM
MARKER PADA PENDERITA DM TIPE 2: UPAYA
PENGEMBANGAN PERANGKAT DETEKSI DINI
PANKREATITIS.

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : Arie Srihardyastutie, S.Si, M.Kes
NIDN : 0026037203
Jabatan Fungsional : Lektor
Program Studi : Kimia Fakultas MIPA Universitas Brawijaya
Nomor HP : 08123360392
Alamat surel (e-mail) : arie_s@ub.ac.id
Anggota (1)
Nama Lengkap : DR. dr. Tinny Endang Hemowati, SpPK
NIDN : 0025125204
Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya
Anggota (2)
Nama Lengkap : Damanto, S.Si
NIDN : 0030058301
Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya

Tahun Pelaksanaan : Tahun ke -1 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp. 54.000.000,-
Biaya Keseluruhan : Rp. 109.000.000,-

Malang, 5 Desember 2013



Mengetahui,
Dekan/Ketua
(Prof. Dr. Marjono, M.Phil)
NIP. 19621116 198803 1 004

Ketua,

(Arie Srihardyastutie, S.Si, M.Kes)
NIP. 19720326 200212 2 001

Menyetujui,
Pjs. Ketua LPPM UB



(Prof. Dr. Ir. Sidi Chuzaei, MS)
NIP. 19530514 198002 2 001

ABSTRAK

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hyperglycemia kronis) yang diakibatkan karena kerusakan/cacat yang terjadi pada bagian endokrin pankreas sehingga menyebabkan penurunan sekresi atau fungsinya. Terdapat suatu hubungan erat secara anatomis maupun fungsional antara bagian eksokrin dan endokrin pankreas, sehingga kerusakan pada endokrin akan mempengaruhi bagian eksokrin. Tujuan penelitian ini adalah mempelajari hubungan antara peningkatan HbA1c, Resistensi Insulin dengan insufficiency eksokrin pankreas. Screening penderita DM tipe 2 yang dilakukan dengan mengukur konsentrasi glukosa, dan HbA1c. Selain itu juga diukur profil metabolisme lipid (Kolesterol, HDL, LDL, TG) pada serum secara spektrofotometri untuk menentukan kondisi metabolisme penderita DM tipe 2. Kondisi insufficiency eksokrin pankreas dievaluasi melalui kadar serum pancreatic enzim (amilase dan lipase). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar glukosa darah, HbA1c, resistensi insulin, aktivitas serum pancreatic enzim (amilase dan lipase) pada penderita DM tipe 2. Peningkatan aktivitas serum pancreatic enzim (amilase dan lipase) berkorelasi positif dengan peningkatan kadar glukosa darah, HbA1c, resistensi insulin, dan penurunan sensitivitas insulin. Rasio serum lipase/amilase menunjukkan korelasi positif dengan lama diabetes, kadar FPG, resistensi insulin, penurunan sensitivitas insulin, dan peningkatan aktivitas lipase. Rasio serum lipase/amilase akan dapat menentukan fase akut pancreatitis alkoholik maupun nonalkoholik.

Kata kunci: Marker, Deteksi dini, Pankreatitis, DM tipe 2

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a group of disorders of carbohydrate metabolism characterized by chronic hyperglycemia. It is caused by a derangement in secretion or function of the endocrinal portion of the pancreas. There is a close anatomical and functional relationship between its exocrine and endocrine portions, so derangement in endocrine correlate with exocrine portions. The purpose of this research was to study the relationship between elevated HbA1c, insulin resistance and exocrine pancreatic insufficiency in type 2 DM subjects. The screening of type 2 DM were conducted by measuring the concentration of glucose, and HbA1c. The metabolic profile of lipids (cholesterol, HDL, LDL, TG) was also measured in serum by spectrophotometrically to determine the metabolic state of the subject. The exocrine pancreatic insufficiency was evaluated by serum pancreatic enzyme activity (amylase and lipase). The results showed that there were elevated levels of blood glucose, HbA1c, insulin resistance, and serum pancreatic enzymes (amylase and lipase) activities in type 2 DM. Increased serum pancreatic enzymes (amylase and lipase) activity was positively correlated with increased levels of blood glucose, HbA1c, insulin resistance, and decreased insulin sensitivity. The ratio of serum lipase/amylase showed a positive correlation with duration of diabetes, FPG levels, insulin resistance, decreased insulin sensitivity, and increased lipase activity. The ratio of serum lipase/amylase will be able to determine the acute phase of alcoholic and non-alcoholic pancreatitis.

Keywords: Marker, early detection, pancreatitis, type 2 DM.

RINGKASAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hyperglycemia kronis) yang diakibatkan karena kerusakan/cacat pada sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin, atau kombinasi keduanya. Berdasarkan kriteria etiopatogenik, DM diklasifikasikan menjadi 4 tipe. DM tipe 2 adalah tipe DM yang dapat bervariasi dari resistensi insulin sampai sedikit defisiensi insulin yang terjadi karena defect sekresi insulin. DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi antara faktor genetik yang terkait ketidakseimbangan sekresi insulin dan resistensi insulin dengan faktor lingkungan seperti obesitas, kurang olah raga, stres, aging, dsb.

Pankreas merupakan kelenjar yang tersusun dari campuran bagian eksokrin dan endokrin. Jaringan acini pada pankreas terletak di dekat sel islet. Oleh karena hubungan morfologi yang dekat tersebut maka interaksi fungsional mungkin terjadi diantara eksokrin dan endokrin pankreas akan mempengaruhi organ ini. Insulin memiliki efek trofik pada pankreas eksokrin, terutama pada asinus peri-insular. Hal itu merupakan bukti morfologis yang menunjukkan fungsi eksokrin pankreas mungkin dipengaruhi oleh hormon endokrin. Beberapa cacat pada sekresi insulin dan sinyal dalam DM tipe 2 dapat mempengaruhi sintesis enzim dan pelepasannya di eksokrin pankreas.

Di Indonesia, prevalensi penyakit DM di Indonesia cukup tinggi, bahkan kasus DM tipe 2 berkisar antara 90 – 95% penderita DM. Namun, hingga kini belum pernah dilakukan penelitian mengenai kemungkinan terjadinya kerusakan eksokrin pankreas yang merefleksikan terjadinya pankreatitis pada penderita DM tipe 2. Apabila kerusakan eksokrin pankreas dapat diketahui sedini mungkin, maka diharapkan akan dapat membantu dokter dalam memberikan terapi yang tepat pada penderita, sehingga usia harapan hidup pasien tersebut menjadi lebih panjang. Oleh karena itu, penting dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi protein marker yang berperan dalam mendeteksi secara dini adanya kerusakan pada eksokrin pankreas pada penderita DM tipe 2.

Penelitian ini bertujuan untuk: untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi protein yang merupakan marker terjadinya kerusakan eksokrin pankreas. Untuk menjawab tujuan tersebut, maka dilakukan 2 tahap penelitian selama 2 tahun. Tujuan penelitian pada tahun pertama ini adalah mempelajari hubungan antara peningkatan HbA1c, Resistensi Insulin dengan Marker Penurunan Fungsi Eksokrin Pankreas pada penderita DM tipe 2. Pada tahap ini dilakukan Screening penderita DM tipe 2 yang dilakukan dengan mengukur konsentrasi glukosa, dan HbA1c. Selain itu juga diukur profil metabolisme lipid (Kolesterol, HDL, LDL, TG) pada serum secara spektrofotometri untuk menentukan kondisi metabolisme penderita DM tipe 2. Karakter lain yang dipelajari pada tahap ini adalah resistensi insulin dan kadar pancreatic enzim (amilase dan lipase). Penurunan fungsi eksokrin pankreas pada penderita DM dilihat dari konsentrasi lipase dan amilase pada serum. Peningkatan kadar amilase dan lipase mengindikasikan adanya inflamasi pada eksokrin pankreas sedangkan penurunan kadar amilase dan lipase mengindikasikan adanya kerusakan eksokrin pankreas yang bersifat permanen.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar glukosa darah, HbA1c, resistensi insulin, peningkatan serum pancreatic enzim (amilase dan lipase) pada penderita DM tipe 2. Peningkatan serum pancreatic enzim (amilase dan lipase) berkorelasi positif dengan peningkatan kadar glukosa darah, HbA1c, resistensi insulin, dan penurunan sensitivitas insulin. Rasio serum lipase/amilase menunjukkan korelasi positif dengan lama diabetes, kadar FPG, resistensi insulin, penurunan sensitivitas insulin, dan peningkatan aktivitas lipase. Rasio serum lipase/amilase akan dapat menentukan fase akut pancreatitis alkoholik maupun nonalkoholik.

Kata kunci Marker, kerusakan eksokrin-pankreas, Deteksi dini, Pankreatitis, DM tipe 2

SUMMARY

Diabetes Mellitus (DM) is a groups of metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia condition resulting from derangement in insulin secretion, decreased insulin sensitivity, or combination of both. Based on the etiopathogenic criteria, DM is classified into 4 types. Type 2 DM was resulted from a progressive insulin secretory defect on background of insulin resistance. Type 2 DM is caused by a combination of genetic factors related to impaired insulin secretion and insulin resistance with environmental factors such as obesity, overeating, lack of exercise, and stress, as well as aging.

The pancreas is a mixed exocrine-endocrine gland. The acinar tissue in the pancreas is in the close vicinity of the islet. Because of this close morphological relationship, functional interactions are likely to occur between the exocrine and endocrine pancreas in any disease, which affect this organ. There is also morphological evidence that indicates the pancreatic exocrine function may be influenced by endocrine hormones. Insulin has a trophic effect on the exocrine pancreas, especially on the peri-insular acini. The multiple defects in insulin secretion and signaling in type 2 DM may affect the enzyme synthesis and release in exocrine pancreas.

In Indonesia, the prevalence of DM in Indonesia is quite high, even cases of type 2 diabetes ranged between 90-95 % of people with diabetes. However, until now have never done research on the possibility of damage to the exocrine pancreas that reflect the occurrence of pancreatitis in patients with type 2 DM. If the pancreatic exocrine damage can be seen as early as possible, it is expected to assist physicians in providing appropriate therapy in patients, so that the patient's life expectancy is longer. Therefore, it is important to do research to identify protein markers that play a role in the early detection of damage to the exocrine pancreas in patients with type 2 DM.

This study aims to identify and characterize proteins that are markers of exocrine pancreatic damage. To answer these objectives, we conduct the research for 2 years. The purpose of the first year research was evaluating the relationship between elevated HbA1c, insulin resistance with exocrine pancreatic insufficiency in type 2 DM subject. The type 2 DM was screened by measuring the concentration of glucose, and HbA1c. The metabolic profile of lipids (cholesterol, HDL, LDL, TG) was also measured in serum by spectrophotometrically to determine the metabolic state of the subject. The exocrine pancreatic insufficiency was evaluated by serum pancreatic enzyme activity (amylase and lipase). Increasing activity of amylase and or lipase indicate the inflammation of the exocrine pancreas, whereas decreasing activity of amylase and or lipase indicate there are permanent damage in pancreatic exocrine.

The results showed there were elevated levels of blood glucose, HbA1c, insulin resistance, serum pancreatic enzymes (amylase and lipase) activity in type 2 DM. The increased of serum pancreatic enzymes (amylase and lipase) activity was positively correlated with increased levels of blood glucose, HbA1c, insulin resistance, and the decreased of insulin sensitivity. The ratio of serum lipase/amylase showed a positive correlation with duration of diabetes, FPG levels, insulin resistance, decreased insulin sensitivity, and increased lipase activity. The ratio of serum lipase/amylase will be able to determine the acute phase of alcoholic and nonalcoholic pancreatitis.

Keywords : Marker, damage - exocrine pancreas-, early detection, pancreatitis, diabetes mellitus type 2

DAFTAR PUSTAKA

- DeFronzo, R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics Of North America*, 88, 787–835. doi:10.1016/j.mcna.2004.04.013
- Duck Kim, C. (2005). Pancreatitis—etiology and pathogenesis _ Mendeley. *The Korean Journal of gastroenterology Taeihan Sohwagi Hakhoe chi*, 46(5), 321–332.
- Gonzalez-Perez, A., Schlienger, R. G., & Garcia Rodriguez, L. A. (2010). Acute Pancreatitis in Association With Type 2 Diabetes and Antidiabetic Drugs (A population-based cohort study). *Diabetes Care*, 33(12), 2580–2585. doi:10.2337/dc10-0842.
- Hardt, P. D., & Ewald, N. (2011). Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes. *Experimental Diabetes Research*. (2011). doi:10.1155/2011/761950
- Kaku, K. (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ*, 53(1), 41–46.
- Nakajima, K., Nemoto, T., Muneyuki, T., Kakei, M., & Fuchigami, H. (2011). Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: A community-based study. *Cardiovascular Diabetology*, 10(1), 34. doi:10.1186/1475-2840-10-34
- Shaw, J. E., Sicree, R. a., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4–14. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007
- Strate, T., Yekibas, E., Knoefel, W. T., Bloechle, C., & Izbicki, J. R. (2002). Pathogenesis and the natural course of chronic. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 14(9), 929–934.
- Tooull, J., Biankin, A. V., Oliver, M. R., Pearce, C. B., Wilson, J. S., & Wray, N. H. (2010). management-pancreatic-exocrine-insufficiency-australesian-pancreatic-club. *Med. J. Aust.*, 193(8), 461–467.
- Vesterhus, M., Reder, H., Johansson, S., Molven, A., & Njolstad, P. R. (2008). Pancreatic Exocrine Dysfunction in Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes Care*, 31(2), 306–310. doi:10.2337/dic07-1002.Abbreviations
- WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., SICREE, R., & KING, H. (2004). Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.
- Wang, F., Herrington, M., Larsson, J., & Permert, J. (2003). The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, 2(4), 1–5.