



Perbandingan kadar *c-reactive protein* pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang diterapi dengan insulin dan obat hipoglikemik oral di poliklinik penyakit dalam rumah sakit umum pusat sanglah Denpasar Bali

Pande Dwipayana¹, Saraswati IMR¹, Suastika K¹

Latar belakang: Proses inflamasi pada pasien diabetes merupakan salah satu pathogenesis kejadian kardiovaskular. *C-reactive protein* (CRP) merupakan penanda inflamasi yang dapat digunakan untuk memprediksi penyakit-penyakit kardiovaskular. Data mengenai perbandingan efek insulin dan obat hipoglikemik oral (OHO) dalam menurunkan kadar CRP masih kurang.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah kadar CRP pada pasien diabetes tipe melitus 2 dengan terapi insulin lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan OHO.

Metode: Penelitian ini merupakan studi potong-lintang analitik yang melibatkan 75 pasien diabetes tipe 2 dengan insulin dan OHO dengan metode *consecutive sampling*. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan infeksi akut/sepsis, penyakit koroner, keganasan, penyakit ginjal kronik, penyakit hati, pasien yang menjalani terapi radiasi, perokok, dan pasien dengan terapi statin atau fibrat. Data dianalisis dengan *t-test* tidak berpasangan dan ANCOVA untuk meng-adjust variabel perancu.

Hasil: Sebanyak 35 pasien (52%) dari total 75 pasien menggunakan insulin dan 36 (48%) menggunakan OHO. Rerata kadar CRP pada pasien diabetes tipe 2 yaitu $1,9 \pm 2,08$ mg/L. Rerata kadar CRP pada kelompok yang menggunakan insulin dan OHO sebesar $1,5 \pm 1,78$ mg/L dan $2,4 \pm 2,30$ mg/L ($p = 0,04$). Setelah penyesuaian terhadap variabel perancu, perbedaan kadar CRP antara kelompok yang menggunakan insulin dan OHO tetap signifikan ($p = 0,02$).

Simpulan: Kadar CRP pada pasien diabetes tipe 2 dengan terapi insulin lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan menggunakan OHO.

Kata kunci: DM tipe 2, insulin, obat hipoglikemik oral, inflamasi, CRP.

¹Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar

Background: Inflammation process in diabetic patients is one of the pathogenesis of cardiovascular event. C-reactive protein (CRP) is already known as an inflammation marker to predict the cardiovascular diseases. There wasn't enough data that compared the anti-inflammatory effect of insulin and oral hypoglycemic agent in declining the CRP level

Purpose: This study aimed to determine whether the CRP value in type 2 diabetic patients with insulin therapy lower than patients treated with oral hypoglycemic agent.

Methods: analytic cross sectional study was conducted among 75 of type 2 diabetic patients with insulin and oral hypoglycemic agent therapy by consecutive sampling. The exclusion criteria were patients with acute infection/septic condition, coronary diseases, malignancy, chronic kidney diseases, liver diseases, patients undergoing radiation therapy, smoker and patients on statin and fibrate therapy. Data analyzed with independent t-test and adjustment of confounding variabel with multivariate ANCOVA.

Results: Thirty nine (52.0%) out of 75 patients were in the insulin therapy group and 36 (48.0%) were in oral hypoglycemic agent therapy group. Mean level of CRP among type 2 diabetic patients were 1.9 ± 2.08 mg/L. Mean level of CRP among the insulin group and oral hypoglycemic group were 1.5 ± 1.78 mg/L and 2.4 ± 2.30 mg/L, respectively ($p = 0.04$). Even after adjustment with confounding variabel, the difference of CRP level between insulin group and oral hypoglycemic agent were still significant ($p = 0.02$).

Conclusion: The level of CRP in type 2 diabetic patients with insulin was significantly lower than oral hypoglycemic agent.

Key word: Type 2 DM, insulin, oral hypoglycemic agent, inflammation, CRP.

Tanggal diterima : 1 Agustus 2018
Tanggal Disetujui : 14 Agustus 2018
Tanggal Diterbitkan : 30 Agustus 2018

Pendahuluan

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus (DM) di beberapa negara berkembang seperti Indonesia banyak dikaitkan dengan meningkatnya taraf kehidupan masyarakat serta perubahan pola hidup terutama di kota-kota besar. Penelitian di 3 desa (Sangsit, Pedawa dan Ceningan) di Bali, dengan jumlah populasi 1.070 orang, umur di atas 13 tahun, didapatkan jumlah glukosa puasa terganggu (Impaired Fasting Glucose/IFG) dan diabetes masing-masing sebesar 15,5% dan 6,4%.¹ Di Indonesia dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4%, berdasarkan pola pertumbuhan penduduk seperti saat ini, diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk Indonesia berusia di atas 20 tahun, sehingga diperkirakan akan didapatkan 7 juta orang dengan DM. Menurut *World Health Organisation* (WHO) pada tahun 1998, memperkirakan jumlah orang dengan DM di Indonesia akan meningkat hampir 250% dari 5 juta di tahun 1995 menjadi 12 juta di tahun 2025.²

Salah satu komplikasi kronik dari DM adalah angiopati diabetik, akibat terjadinya kerusakan endotel yang mengenai pembuluh darah, baik pembuluh darah besar (makroangiopati) maupun pembuluh darah kecil (mikroangiopati). Kualitas pembuluh darah merupakan penentu kualitas hidup seorang penderita diabetes. Kelainan vaskuler ini bisa mengenai otak, mata, jantung, ginjal, yang masing-masing insidennya berbeda.³

Hiperglikemia dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui proses enzimatik yaitu reaksi oksigenasi dan fosforilasi (*ox-phos*) serta reaksi ADPH-Oxidase, disamping itu juga melalui proses non-enzimatik dengan membentuk *gluco-oxidant* dan AGE yang kemudian mengalami *auto-oxidation*. ROS merupakan stress oksidatif yang dapat mengaktifasi *Nuclear Faktor-KB* (*NF-KB*) pada inti sel sehingga dapat mengekspresikan berbagai macam gen dan sitokin pro-inflamasi (*IL-1* dan *TNF- α*), serta kemokin seperti *C-Reactive Protein* (*CRP*) dan *monocyte chemoattractant protein-1* (*MCP-1*), dengan manifestasi klinis berupa reaksi inflamasi dan menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah.⁴

CRP merupakan protein darah yang terikat dengan C-polisakarida. CRP merupakan pentamer 120 kDa, kadarnya rendah pada orang normal, tetapi dapat meningkat 100-200 kali atau lebih tinggi pada inflamasi sistemik yang menyebabkan kerusakan endotel.⁵ Dibandingkan dengan petanda inflamasi yang lain, CRP merupakan petanda inflamasi yang paling stabil. Berdasarkan rekomendasi dari *Centers for Disease Control and Prevention* (*CDC*), *cut offs point* kadar CRP 3 mg/L digunakan untuk membedakan kelompok penderita risiko rendah dan risiko tinggi terjadinya penyakit kardiovaskuler.⁶ Ada hubungan linier yang positif antara CRP dan tekanan darah sistolik dan hipertensi. Penderita

yang memiliki kadar CRP yang lebih tinggi didapatkan pada penderita dengan obesitas sentral, kadar trigliserida yang lebih tinggi, kadar *high-density lipoprotein* (*HDL*) yang lebih rendah, merokok dan dengan diabetes. Peningkatan kadar petanda inflamasi seperti CRP, *TNF- α* , fibrinogen dan *plasminogen activator inhibitor-1* (*PAI-1*) didapatkan pada sindrom resistensi insulin dan obesitas.^{6,7} Kendali terhadap kadar gula darah yang ditandai dengan penurunan kadar *A_{1c}* berhubungan dengan penurunan komplikasi mikrovaskuler dan neuropati. Suatu studi prospektif seperti *Diabetes Control and Complication Trial* (*DCCT*) dan *U.K. Prospective Diabetes Study* menyatakan bahwa, perbaikan kendali terhadap gula darah berhubungan dengan penurunan kejadian retinopati, nefropati dan neuropati.⁸

Insulin selain mempunyai efek hipoglikemik, juga memiliki efek anti-inflamasi, sehingga saat ini banyak penelitian merekomendasikan pemberian insulin sejak awal sebagai terapi DM tipe 2. Insulin dapat menghambat asam lemak bebas, sitokin proinflamasi, kemokin dan *inflammatory growth factors*. Insulin dapat meningkatkan sintesis *nitric oxide* (*NO*) yang dapat menyebabkan vasodilatasi. Mekanisme regulasi insulin terhadap faktor-faktor tersebut sangat kompleks. Insulin sepertinya memiliki efek secara langsung terhadap *NF-KB*. *NF-KB* ini akan mengekspresikan sitokin-sitokin proinflamasi, molekul adesi dan kemokin seperti CRP. Pada penderita euglikemia atau hiperglikemia ringan, *NF-KB* juga dapat ditekan oleh insulin.⁹

Beberapa obat hipoglikemik oral (OHO) juga mempunyai efek anti-inflamasi. Suatu studi acak, buta ganda, dengan kendali plasebo pada penderita DM tipe 2 yang diamati selama 26 minggu setelah terapi dengan rosiglitazone, didapatkan terjadinya penurunan yang signifikan dari kadar *matrix metalloproteinase-9* (*MMP-9*) dan CRP dibandingkan dengan nilai dasar dan plasebo.¹⁰ Metformin juga dilaporkan mempunyai aktifitas anti-inflamasi. Suatu studi di Kanada mendapatkan penurunan mortalitas kardiovaskuler lebih dari 45% pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan metformin dibandingkan dengan sulfonilurea.^{10,11}

Dengan memperhatikan latar belakang di atas dan sampai saat ini belum ada cukup data yang membandingkan efek anti-inflamasi yang dilihat dari kadar rerata CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin dibandingkan dengan OHO, peneliti ingin mengetahui apakah rerata kadar CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin lebih rendah dibandingkan dengan penderita yang diterapi dengan OHO.

Metode

Untuk membuktikan bahwa rerata kadar CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin lebih rendah daripada yang diterapi dengan OHO, dilakukan



penelitian dengan menggunakan rancangan potong lintang analitik. Sampel penelitian adalah 75 orang penderita DM tipe 2 di poliklinik Endokrin Penyakit Dalam RSUP Sanglah yang diterapi dengan insulin atau OHO yang tidak menderita penyakit infeksi akut, penyakit jantung koroner, penyakit keganasan, penyakit ginjal kronik, penyakit hati, tidak sedang menjalani terapi radiasi, tidak merokok dan tidak mendapat terapi statin dan fibrat yang dipilih secara konsekutif.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar CRP, variabel bebas adalah penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin dan OHO dan variabel perancu adalah hipertensi, obesitas, dislipidemia, umur, lamanya DM, kendali terhadap gula darah (A_1C), dan obat penghambat agregasi platelet yang dikendalikan dengan analisis.

Data dianalisis dengan uji *t tidak berpasangan* atau *Mann-Whitney U*. Untuk menilai pengaruh variabel bebas dibandingkan variabel perancu terhadap variabel tergantung dilakukan analisis multivariat dengan *ANCOVA*, dengan menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan.

Hasil

Tujuh puluh lima orang penderita DM tipe 2 dimasukkan ke dalam penelitian setelah dilakukan kriteria inklusi dan eksklusi, yang terdiri dari 39 orang (52,0%) penderita yang mendapat terapi insulin (kelompok insulin) dan 36 orang (48,0%) penderita mendapat terapi obat hipoglikemik oral (kelompok OHO). Empat puluh enam orang (61,3%) berjenis kelamin laki-laki dan 29 orang (38,7%) perempuan. Berdasarkan kelompok umur, didapatkan 49 penderita (65,3%)

berusia ≤ 60 tahun dan 26 orang (34,7%) dengan usia > 60 tahun. Hipertensi didapatkan sebanyak 42 penderita (56,0%), obesitas abdominal 39 orang (52,0%), hiperkolesterolemia sebanyak 32 orang (42,7%), hiperkolesterol-LDL 29 orang (38,7%), hipokolesterol-HDL sebanyak 19 orang (25,3%), dan 6 orang (8,0%) penderita dengan hipertriglisideremia. Data-data karakteristik penderita pada kelompok insulin dan OHO ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Didapatkan rerata kadar CRP pada seluruh penderita adalah $1,9 \pm 2,08$ mg/L. Rerata umur pada kelompok insulin adalah $53,6 \pm 10,96$ tahun, sedangkan rerata umur pada kelompok OHO $55,8 \pm 8,48$ tahun. Rerata lingkar perut penderita pada kelompok insulin $88,2 \pm 10,85$ cm, sedangkan pada kelompok OHO $87,2 \pm 9,47$ cm. Kadar A_1C pada kelompok insulin dan OHO masing-masing 6,2% (5,91-7,40) dan 5,8% (5,64-7,10).

Faktor-faktor yang diperkirakan berpengaruh terhadap kadar CRP pada penderita DM tipe 2 selain jenis terapi insulin dan OHO ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Pada **Tabel 2** terlihat bahwa rerata CRP pada masing-masing variabel didapatkan lebih rendah pada kelompok umur ≤ 60 tahun, non obesitas abdominal, tanpa hipertensi, tidak menderita dislipidemia dan pada kelompok dengan kendali gula darah yang baik. Akan tetapi perbedaan rerata yang bermakna hanya didapatkan pada variabel obesitas abdominal ($p < 0,001$), hipertensi ($p = 0,04$), dan variabel hipertriglisideremia ($p = 0,04$).

Pada **Tabel 3** terlihat adanya perbedaan yang bermakna kadar CRP pada kelompok insulin dan OHO sebesar $1,26 (1,5 \pm 1,78$ vs. $2,4 \pm 2,30$) mg/L dengan $p = 0,04$.

Tabel 1. Data karakteristik penderita.

Variabel	Kelompok insulin (n=39)	Kelompok OHO (n=36)	<i>p</i>
Umur (tahun), rerata \pm SB	53,6 \pm 10,96	55,8 \pm 8,48	0,33
Tinggi badan (cm), rerata \pm SB	163,2 \pm 7,98	161,0 \pm 6,47	0,20
Berat badan (cm), rerata \pm SB	66,3 \pm 11,12	64,3 \pm 10,40	0,42
Lingkar perut (cm), rerata \pm SB	88,2 \pm 10,85	87,2 \pm 9,47	0,66
Lama DM (bulan), median (rentang interkuartil)	60,7 (39,77-81,67)	63,8 (44,02-83,48)	0,69
TD sistolik (mmHg), rerata \pm SB	129,9 \pm 16,74	131,8 \pm 14,97	0,62
TD diastolik (mmHg), rerata \pm SB	72,1 \pm 13,21	75,5 \pm 8,40	0,16
GDP (mg/dL), median (rentang interkuartil)	133,0 (120,71-154,52)	139,5 (133,77-186,2)	0,21
GD 2 JSM (mg/dL), median (rentang interkuartil)	182,0 (173,46-215,67)	202,0 (185,60-234,40)	0,18
A_1C (%), median (rentang interkuartil)	6,2 (5,91-7,40)	5,8 (5,64-7,10)	0,58
TG (mg/dL), median (rentang interkuartil)	99,0 (94,60-136,96)	120,0 (107,19-165,54)	0,11
LDL (mg/dL), rerata \pm SB	133,6 \pm 41,81	124,4 \pm 34,18	0,30
HDL (mg/dL), rerata \pm SB	48,0 \pm 15,51	44,7 \pm 12,20	0,31
Kol. total (mg/dL), rerata \pm SB	203,2 \pm 47,53	195,4 \pm 38,97	0,44
CRP (mg/L), rerata \pm SB	1,5 \pm 1,78	2,4 \pm 2,30	0,04*

CRP, C-Reactive protein; DM, Diabetes melitus; GDP, Gula darah puasa; GD 2 JSM, Gula darah 2 jam setelah makan; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; OHO, Obat hipoglikemik oral; TD, Tekanan darah; TG: Triglisiderida; *, bermakna dengan $P < 0,05$.

Dengan analisis multivariat ANCOVA dilakukan *adjustment* peranan faktor-faktor seperti obesitas abdominal, hipertensi, hipertriglisieridemia, lamanya DM, dan jenis terapi DM berupa insulin atau OHO terhadap kadar CRP. Jenis terapi insulin dan OHO hasilnya tetap bermakna ($F = 5,8; p = 0,02$). Obesitas abdominal juga menunjukkan hasil yang tetap bermakna ($F = 15,8; p < 0,001$), (**Tabel 4**).

Pembahasan

Angiopati diabetik khususnya makroangiopati merupakan salah satu komplikasi kronik yang sering terjadi pada penderita DM. Salah satu makroangiopati ini bisa mengenai pembuluh darah jantung sehingga dapat menimbulkan kejadian penyakit kardiovaskuler. Inflamasi, sebagaimana halnya yang terjadi pada penderita DM, sudah diakui sebagai salah satu patogenesis terjadinya penyakit kardiovaskuler terutama sindrom koroner akut. CRP merupakan petanda inflamasi yang berhubungan dengan komplikasi kronik pada DM termasuk penyakit kardiovaskuler.¹²⁻¹⁴ Berdasarkan rekomendasi dari CDC, *cut offs* point dari nilai CRP adalah 3 mg/L untuk membedakan penderita risiko rendah dan risiko tinggi untuk terjadinya komplikasi kardiovaskuler.⁶

Pada penelitian ini didapatkan kadar CRP pada penderita DM tipe 2 di Poliklinik Endokrin RSUP Sanglah adalah $1,9 \pm 2,08$ mg/L. Pada kelompok penderita yang diterapi dengan insulin dan OHO didapatkan kadar CRP masing-masing $1,5 \pm 1,78$ mg/L dan $2,4 \pm 2,30$ mg/L. Ini berarti bahwa kalau dilihat dari kadar CRP, penderita DM tipe

Tabel 2. Beda rerata CRP pada beberapa keadaan klinis dan laboratorium.

Variabel	Rerata \pm SB CRP (mg/L)	P
Umur (tahun)		
≤ 60 (n = 49)	$1,9 \pm 2,08$	0,91
> 60 (n = 26)	$2,0 \pm 2,15$	
Obesitas abdominal		
Ya (n = 39)	$2,7 \pm 2,23$	$< 0,001^*$
Tidak (n = 36)	$1,1 \pm 1,43$	
Hipertensi		
Ya (n = 42)	$2,2 \pm 2,25$	0,04*
Tidak (n = 33)	$1,5 \pm 1,82$	
Hiperkolesterolemia		
Ya (n = 32)	$2,1 \pm 2,19$	0,55
Tidak (n = 43)	$1,8 \pm 2,02$	
Hiperkolesterol-LDL		
Ya (n = 29)	$1,9 \pm 1,94$	0,72
Tidak (n = 46)	$1,8 \pm 2,19$	
Hipokolesterol-HDL		
Ya (n = 19)	$2,2 \pm 2,12$	0,36
Tidak (n = 36)	$1,8 \pm 2,10$	
Hipertriglisieridemia		
Ya (n = 6)	$4,6 \pm 3,52$	0,04*
Tidak (n = 69)	$1,7 \pm 1,77$	
Kendali terhadap gula darah**		
Baik (n = 46)	$1,6 \pm 1,97$	0,16
Sedang (n = 13)	$1,7 \pm 1,32$	
Buruk (n = 16)	$2,9 \pm 2,63$	

CRP, C-Reactive protein; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; SB, Simpangan baku; *, bermakna dengan $P < 0,05$; **, uji Kruskal-Wallis.

Tabel 3. Perbandingan kadar CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin dan OHO.

Variabel	CRP (mg/L) Rerata \pm SB	Beda rerata log CRP	Exp (log CRP)	P
Terapi DM				
Insulin (n=39)	$1,5 \pm 1,78$	-0,23	1,26	0,04*
OHO (n=36)	$2,4 \pm 2,30$			

DM, Diabetes melitus; exp, eksponen; log, CRP, logaritma C-Reactive protein; OHO, Obat hipoglikemik oral; SB, Simpangan baku; *, bermakna dengan $P < 0,05$.

Tabel 4. Hubungan antara terapi insulin dan OHO terhadap CRP setelah dilakukan kontrol terhadap variabel obesitas abdominal, hipertensi, lamanya DM dan hipertriglisieridemia dengan analisis multivariat ANCOVA.

Variabel	F	p
Kelompok obesitas abdominal (obesitas abdominal dan tidak)	15,8	$< 0,001^*$
Kelompok hipertensi (hipertensi dan tidak)	1,1	0,30
Kelompok triglisierida (hipertriglisieridemia dan tidak)	3,4	0,07
Lamanya DM	0,08	0,77
Kelompok terapi DM (Insulin dan OHO)	5,8	0,02*

DM, Diabetes melitus; OHO, Obat hipoglikemik oral.



2 pada penelitian ini memiliki risiko rendah untuk terjadinya komplikasi penyakit kardiovaskuler, atau CRP bukan faktor risiko terpenting pada penderita DM tipe 2 pada penelitian ini.

Makin bertambah umur, progresivitas aterosklerosis makin bertambah yang berhubungan dengan meningkatnya kerusakan endotel yang diikuti dengan meningkatnya kadar petanda inflamasi CRP. Pada penelitian terhadap 190 sampel dengan umur lebih dari 60 tahun didapatkan prevalensi aterosklerosis sebesar 27%.¹⁵

Tidak seperti penelitian sebelumnya yang mendapatkan prevalensi aterosklerosis yang berhubungan dengan CRP didapatkan lebih tinggi pada kelompok umur > 60 tahun, pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan rerata yang bermakna dari rerata kadar CRP antara kelompok umur ≤ 60 tahun dan umur > 60 tahun yaitu masing-masing $1,9 \pm 2,08$ mg/L vs. $2,0 \pm 2,15$ mg/L dengan $p = 0,91$. Hal ini kemungkinan oleh karena prevalensi obesitas abdominal dan hipertensi lebih banyak didapatkan pada kelompok umur ≤ 60 tahun, di mana pada kelompok umur tersebut didapatkan prevalensi obesitas abdominal sebesar 61,5% dan hipertensi 52,4%.

Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan CRP berhubungan erat dengan obesitas abdominal.^{12,16} Jaringan adiposit mensekresikan IL-6 yang kemudian memberikan kontribusi terhadap peningkatan CRP pada obesitas. Pada suatu studi terhadap 227 wanita obese yang sehat, 199 orang menyelesaikan program penurunan berat badan selama 2 bulan, didapatkan hasil bahwa penurunan rata-rata berat badan dari 65,8 menjadi 62,8 kg ($p < 0,0001$), diikuti dengan penurunan CRP secara signifikan dari rata-rata 0,63 mg/L menjadi 0,41 mg/L.¹² Obesitas dapat menyebabkan inflamasi kronik dengan merangsang jaringan adiposit untuk mengekspresikan sitokin lebih banyak. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar CRP dengan obesitas.¹⁷

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna dari rerata kadar CRP pada kelompok obesitas abdominal dan yang tidak, yaitu sebesar $2,7 \pm 2,23$ mg/L vs. $1,1 \pm 1,43$ mg/L dengan $p < 0,001$. Hal ini membuktikan bahwa obesitas abdominal pada penelitian ini berhubungan dengan inflamasi sehingga dapat meningkatkan produksi CRP.

Data yang diperoleh dari *Women's health study* menunjukkan bahwa CRP sebagai petanda inflamasi diperkirakan berhubungan dengan terjadinya hipertensi pada 20.525 perempuan yang diamati selama periode 7-8 tahun.¹⁸ Laki-laki dengan CRP ≥ 3 mg/L akan mengalami hipertensi 2,8 kali lebih besar dibandingkan dengan CRP < 1 mg/L. Penelitian *Framingham Heart study* mendapatkan bahwa insiden PJK pada laki-laki usia pertengahan dengan tekanan darah melebihi 160/95 mmHg, 5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki normotensi, yang berhubungan dengan proses kerusakan

endotel.¹⁴ Hipertensi berhubungan dengan komplikasi kronik DM dan aterosklerosis serta meningkatnya risiko klaudikasio sebesar 2-3 kali lipat.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna dari rerata kadar CRP pada kelompok hipertensi dan yang tidak, yaitu sebesar $2,2 \pm 2,25$ mg/L vs. $1,5 \pm 1,82$ mg/L dengan $P = 0,04$. Hal ini membuktikan bahwa hipertensi pada penelitian ini berhubungan dengan inflamasi kronik pada endotel dan meningkatkan produksi CRP.

Dislipidemia sering terjadi pada penderita DM dan merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya komplikasi makrovaskuler.²⁰ Beberapa studi menunjukkan bahwa terapi untuk menurunkan kadar lipid dalam darah secara umum mempunyai efek yang menguntungkan untuk penderita, yaitu memperbaiki fungsi endotel sehingga dapat menurunkan kadar petanda inflamasi.²¹ Penderita dengan kadar trigliserida yang lebih tinggi, *low-density lipoprotein (LDL)* yang lebih tinggi dan kadar *high-density lipoprotein (HDL)* yang lebih rendah memiliki kadar CRP yang lebih tinggi.¹⁸

Padapenelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna dari rerata kadar CRP pada kelompok hipertrigliseridemia dan yang tidak, yaitu masing-masing $4,6 \pm 3,52$ mg/L vs. $1,7 \pm 1,77$ mg/L dengan $p = 0,04$. Hal ini membuktikan bahwa dislipidemia khususnya hipertrigliseridemia pada penelitian ini berhubungan dengan inflamasi kronik pada endotel dan meningkatkan produksi CRP.

Kendali terhadap kadar gula darah yang ditandai dengan penurunan kadar A_1C berhubungan dengan penurunan komplikasi mikrovaskuler dan neuropati.²² Suatu studi prospektif seperti *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)* dan *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)* menyatakan bahwa, perbaikan kendali terhadap gula darah berhubungan dengan penurunan kejadian retinopati, nefropati, dan neuropati. Pada laki-laki, semakin tinggi kadar A_1C semakin tinggi pula kadar CRP ($p < 0,05$). Demikian pula pada perempuan ($p < 0,01$).¹⁷ CRP dan A_1C merupakan indikator risiko terjadinya aterosklerosis. Interaksi antara CRP dan A_1C secara signifikan sangat kuat ($p = 0,001$) berhubungan dengan terjadinya penebalan tunika intima dan media dari arteri karotis.⁸

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dari rerata kadar CRP antara kelompok DM tipe 2 yang kendali gula darahnya baik, sedang dan buruk, yaitu masing-masing $1,6 \pm 1,97$ mg/L, $1,7 \pm 1,32$ mg/L dan $2,9 \pm 2,63$ mg/L dengan $p = 0,16$. Hal ini kemungkinan karena prevalensi hipertensi, obesitas abdominal dan hipertrigliseridemia lebih besar pada kelompok dengan kendali gula darah yang baik daripada kelompok dengan kendali gula darah sedang dan buruk. Prevalensi hipertensi pada kelompok dengan kendali gula darah baik didapatkan sebesar 69,0%, pada kelompok kendali gula darah sedang sebesar 16,7% dan kelompok

kendali gula darah buruk sebesar 14,3%. Prevalensi obesitas abdominal pada kelompok dengan kendali gula darah baik, sedang dan buruk masing-masing sebesar 51,3%, 23,1% dan 25,6%. Sedangkan prevalensi hipertrigliseridemia pada kelompok dengan kendali gula darah yang baik dan buruk masing-masing sebesar 66,7% dan 33,3%.

Insulin dikatakan memiliki efek anti-inflamasi dengan cara menekan aktivasi *NF- κ B*. Pada orang yang bukan DM, insulin dapat menekan *NF- κ B* dan menginduksi *I- κ B* didalam sitosol. Pemberian insulin dosis rendah mengakibatkan terjadinya penurunan *ROS*, *sICAM-1*, *MCP-1* dan *PAI-1*. Lebih lanjut, kadar CRP dapat diturunkan dengan terapi insulin pada studi landmark.⁹ Penelitian pada orang gemuk bukan diabetes didapatkan bahwa insulin mempunyai efek anti-inflamasi kuat yaitu menurunkan *NF- κ B* intranuklear, meningkatkan *I- κ B*, menurunkan generasi ROS yang akhirnya dapat menurunkan CRP dan memperbaiki fungsi vaskuler.²³ Pada penderita DM tipe 2, setelah pemberian insulin selama 6 bulan terjadi perbaikan yang signifikan pada fungsi vaskuler penderita, yang diukur dengan fungsi endotel secara in vivo.²⁴ Sedangkan pemberian terapi insulin intensive pada penderita yang dirawat di ruang terapi intensif sudah dapat menurunkan kadar CRP secara bermakna dari nilai dasar pada hari ke lima.²⁵

Obat hipoglikemik oral juga diketahui mempunyai efek anti-inflamasi. TZDs dan insulin sensitizer memiliki efek menghambat *NF- κ B* dan mediator lainnya. TZDs dapat menekan generasi ROS, aktivitas *NF- κ B* intranuklear dan konsentrasi CRP plasma. Troglitazone dan rosiglitazone juga dapat menekan *MCP-1* dan *sICAM-1*.²⁶ Pada penderita DM tipe 2, setelah terapi dengan rosiglitazone selama 26 minggu, didapatkan penurunan yang signifikan dari kadar *MMP-9* dan CRP dibandingkan dengan nilai dasar dan plasebo.¹⁰ Suatu studi di Kanada mendapatkan penurunan mortalitas kardiovaskuler lebih dari 45% pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan metformin dibandingkan dengan sulfonilurea.^{10,11}

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dari rerata kadar CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin dan OHO sebesar 1,26 (1,5 \pm 1,78 vs. 2,4 \pm 2,30) mg/L dengan $p = 0,04$. Ini membuktikan bahwa pada penelitian ini rerata CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin lebih rendah dibandingkan dengan terapi OHO. Dari hasil penelitian yang didapatkan, dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek terapi insulin terhadap kadar CRP dengan melakukan penelitian eksperimental.

Simpulan

Rerata CRP pada penderita DM tipe 2 yang diterapi dengan insulin didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan penderita yang diterapi dengan obat hipoglikemik oral. Rerata

CRP yang lebih rendah juga didapatkan pada kelompok non obesitas abdominal, normotensi dan pada kelompok dengan kadar trigliserida yang rendah.

Daftar Pustaka

1. Suastika K, Saraswati IMR, Gotera W, dkk. Prevalence of Diabetes and Metabolic Syndrome in Rural Population of Bali, Indonesia (abstract). *Diabetes Medical*. 2006;23(4):588.
2. Perkeni. Konsensus Pengelolaan Diabetes mellitus di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2006.
3. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. Dalam: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hoster S, Longo D, Jamason S, penyunting. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-15. McGraw Hill; 2001 (41). h. 1977-1982.
4. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA. Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Review*. 2002;23:599-622.
5. Edward TH. CRP as a Mediator of Disease. *Circulation*. 2004;109:II-11-4.
6. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, dkk. Inflammation, Abdominal Obesity and Smoking as Predictors of Hypertension. *Hypertension*. 2004;44:859-865.
7. Romano M, Guagnano MT, Pacini G, dkk. association of Inflammation Markwrs with Impaired Insulin sensitivity and Coagulative Activation in Obese Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5321-5326.
8. Sander D, Horn CS, Bickel H, dkk. Combined Effects of Hemoglobin A₁C and C-Reactive Protein on the Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2006;37:351-353.
9. Hirsch IB. Effect of Insulin Therapy on Nonglycemic Variables During Acute Illness. *Endocr Pract*. 2005;10:63-70.
10. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, dkk. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Petandas of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2002;106:679-684.
11. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis?. *Hypertension*. 2004;44:6-11.
12. Okita K, Nishijima H, Murakami T, dkk. Can Exercise Training With Weight Loss Lower Serum C-Reactive Protein Levels?. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1868-1873.
13. Sheetz MJ, King GL. Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effect for Diabetic Complications. *JAMA*. 2002;288:2579-2586.



14. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *American Heart Association*. 2001;104:3665-3672.
15. Nathan DM. Relationship Between Metabolic Control And Long Term Complication of Diabetes. Dalam: Kahn CR, Weiss GC, penyunting. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Edisi ke-13. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. h. 620-628.
16. McCarty HD, Jarrett KV, Emmett PM, Rogers I and the ALSPAC Study Team. Trends in Waist Circumference in Young British Children: a Comparative Study. *Int J Obes*. 2005;29:157-162.
17. Tiejian W, Dorn JP, Donahue RP, dkk. Association of Serum C-Reactive Protein With Fasting Insulin, Glucose and Glycosylated Hemoglobin. *Am J Epidemiol*. 2002;155:65-71.
18. Smith GD, Lawlor DA, Harbord R, dkk. Association of C-Reactive Protein With Blood Pressure and Hypertension. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1051-1056.
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 2006;29:s4-42.
20. American Diabetes Association. Lipid, Lipoproteins, C-Reactive Protein and Hemostatic Factors at Baseline in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes care* 2005; 28: 2472-9.
21. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, dkk. Fibrates downregulated apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase: a potential mechanism for the hypolipemic action of fibrates. *J Clin Invest*. 1995;95:705-712.
22. Schillinger M, Exner M, Amigi J, dkk. Joint Effects of C-Reactive Protein and Glycated Hemoglobin in Predicting Future Cardiovascular Events of Patients With Advanced Atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108:2323-2328.
23. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, dkk. Insulin Inhibits Intranuclear Nuclear Factor κ B and Stimulates I κ B in Mononuclear Cells in Obese Subjects: Evidence for an Anti-inflammatory Effect?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3257-3265.
24. Vehkavaara S, Yki-Jarvinen. 3.5 Years of Insulin Therapy With Insulin Glargine Improves In Vivo Endothelial Function in Type 2 Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:325-330.
25. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, dkk. Intensive Insulin Therapy Exerts Anti-inflammatory Effects in Critically Ill Patients and Counteracts the Adverse Effect of Low Mannose-Binding Lectin Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1082-1088.
26. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, dkk. The Potential Influence of Inflammation and Insulin Resistance on the Pathogenesis and Treatment of Atherosclerosis-Related Complications in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2421-2442.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).