

616.4620072

ALB

5 6 1



**STATUS MINERAL SENG(Zn) DAN MAGNESIUM
(Mg) PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2
DENGAN REGULASI GULA DARAH
BAIK DAN JELEK**

JACOBUS ALBERTUS

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2000

HALAMAN PENGESAHAN

1. **JUDUL PENELITIAN** : Status mineral Seng (Zn) dan Magnesium (Mg) pada penderita DM tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.
2. **RUANG LINGKUP** : Endokrin - Metabolik Penyakit Dalam.
3. **PELAKSANA PENELITIAN** :
- a. Nama lengkap : Jacobus Albertus.
 - b. NIP : 140 242 664.
 - c. Pangkat / golongan : Penata / III C.
 - d. Jabatan : Peserta PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Diponegoro Semarang.
4. **PEMBIMBING PENELITIAN** : Prof.DR.Dr.RRJ.Djokomoeljanto SpPD, KE
5. **KONSULTAN STATISTTIK** : Dr. Wahyu Rohadi MSc.
6. **LAMA PENELITIAN** : 6 (enam) bulan.
7. **BIAYA PENELITIAN** : Atas biaya sendiri.

Semarang, Februari 2000

Disetujui pembimbing



Prof. Dr.dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD,KE
NIP. 130 611 032

Peneliti



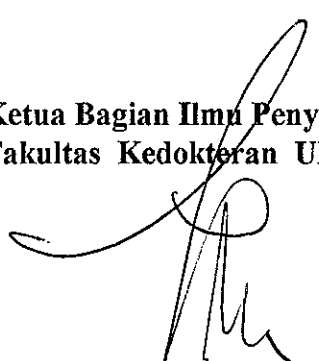
Jacobus Albertus
NIP. 140 242 664

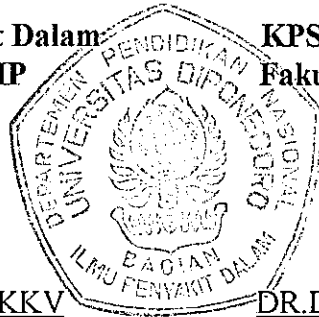
Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan
Dokter Spesialis Penyakit Dalam

HASIL PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

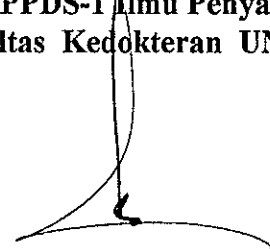
Disetujui untuk diajukan
Semarang, Februari 2000

**Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP**


Dr. Prijanto Poerjoto SpPD, KKV
NIP. 130 319 062



**KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP**


DR. Dr. Darmono SpPD, KE
NIP. 130 368 063

KATA PENGANTAR

Tesis ini saya susun selain sebagai persyaratan tugas akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-1) Juga untuk memenuhi dorongan ingin tahu saya, dan bersyukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa karena dorongan ingin tahu saya terpenuhi.

Saya sangat berterima kasih kepada semua pasien yang telah bersedia untuk berpartisipasi dan mengikuti semua prosedur dalam penelitian ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada Prof.DR.Dr.RRJ.Djokomoeljanto SpPD, KE yang selama ini menjadi mentor dan suporter saya dalam meningkatkan pengetahuan, dan juga dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan, pengarahan, koreksi yang saya perlukan, semoga amal budi baiknya mendapatkan pahala dari Tuhan Yang Maha Kuasa.

Terima kasih penulis sampaikan kepada :

1. Dr. Sulaiman SpA. MM. Kes; Mantan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang. Atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr.Gatot Suharto Mkes,MMR Direktur RSUP Dr.Kariadi.
2. Dr. Anggoro DB Sachro SpAK; Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP Semarang.
3. Dr. Prijanto Poerjoto SpPD. KKV; Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS-1

4. Para guru besar: Prof. Dr. KRT Boedhi Darmojo SpPD, SpJP, KGer, Prof DR.Dr. R. Djoko Moeljanto SpPD, KE. Prof DR. Dr. Imam Parsudi SpPD, KGH. Prof. Dr. Sunarto SpPD, KOH, KR. Prof DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD, KTI. Atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berharga selama mengikuti PPDS-1.
5. DR.Dr. Darmono SpPD, KE. Atas segala bimbingan dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS-1.
6. Semua kepala SubBagian Di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP /RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan tulus ikhlas telah mendidik dan membimbing penulis, selama mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
7. Semua Staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas semua bimbingan dan pengarahan selama mengikuti PPDS-1.
8. Dr. F. Soemanto PM SpPD, KGEH. Selaku koordinator Tim Seminar proposal laporan penelitian karya akhir beserta seluruh tim atas bimbingan dan koreksi yang diperlukan untuk perbaikan tesis ini.
9. Dr. Tony Suhartono SpPD, atas segala bantuan, bimbingan dan koreksinya.
10. Dr. Krispranarka SpPD, KGer. Ka. Instalasi Bangsal Lanjut usia, atas bantuan dan pengertiannya untuk pengambilan sampel darah di Kampung Ligu Semarang.
11. Dr. Tjahyati Djokomoeljanto SpPK . Staf Laboratorium GAKI FK UNDIP dan Staf Bagian Patolgi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. Dr. Latijani Djamil SpPK. Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. Kariadi dan staf Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

13. Dr. Wahyu Rochadi Msc. Staf Bagian Gizi FK UNDIP. Selaku pembimbing statistik, atas segala bimbingan selama pengolahan data dan penyusunan tesis ini.
14. Kepada semua rekan sejawat residen Ilmu Penyakit dalam FK UNDIP Semarang atas segala kerja sama selama penulis mengikuti PPDS-1.
15. Semua paramedik dibangsal maupun poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi , atas segala bantuan dan kerja sama yang aktif selama mengikuti pendidikan PPDS-1.
16. Kepada Almarhum ayah Nikson dan Almarhumah ibu Theresia tercinta, yang dengan sepenuh hati dan kasih sayang telah mengasuh dan mendidik penulis hingga dewasa, mengajar penulis untuk hidup sederhana, rajin belajar, disiplin, jujur dan bekerja dengan kesungguhan hati, penulis persembahkan hormat, penghargaan dan terima kasih yang tak terhingga.
17. Kepada Istriku tercinta dr. Elijawati SpA Terima kasih tak terhingga atas segala pengorbanan, kesetiaan serta dorongan semangat yang diberikan dengan penuh pengertian, kesabaran dan cinta kasih, saya bersyukur memiliki istri seperti anda. Kepada anakku Priska, aku bangga kepadamu, berjuanglah terus mencapai apa yang engkau cita-citakan, keberadaanmu seperti matahari yang bersinar terang kiranya Tuhan senantiasa menyertai dan memberkatimu.

Akhirnya kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu penulis mengucapkan terima kasih. Kiranya segala sesuatu yang sudah saya kerjakan dapat bermanfaat baik bagi ilmu pengetahuan dan kesejahteraan sesama. Karena seluruh isi tesis ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya, maka saya mengharapkan adanya saran-saran langsung untuk menyempurnakan tesis ini.

DAFTAR ISI

	<i>Halaman</i>
Halaman pengesahan	i
Kata pengantar	iii
Daftar isi	vi
Daftar singkatan	viii
Daftar tabel	ix
Daftar gambar	x
Abstrak	xi
I. PENDAHULUAN	
I. A. Latar belakang penelitian	1
I. B. Rumusan masalah	3
I. C. Hipotesa penelitian	4
I. D. Tujuan penelitian	
1. Tujuan umum	4
2. Tujuan khusus	4
I. E. Manfaat penelitian	5
II. KEPUSTAKAAN	
II. A. Diabetes melitus	6
II. B. Resistensi Insulin dan obesitas	7
II. C. Diagnosis dan prosedur pemeriksaan	8
II. D. Pengendalian DM	11
II. E. Seng (Zn)	12
1. Absorpsi Zn	14
2. Sumber Zn	15
3. Kebutuhan Zn	15
II. F. Magnesium (Mg)	16
1. Absorpsi Mg	17
2. Sumber Mg	18
3. Kebutuhan Mg	19
II. G. Kerangka teori	20
II. H. Kerangka konsep	21
III. METODOLOGI PENELITIAN	
III. A. Ruang lingkup penelitian	22
III. B. Jenis penelitian	22
III. C. Populasi dan sampel	
1. Populasi	22
2. Sampel dan besar sampel	22

III. D. Kriteria inklusi	23
III. E. Kriteria eksklusi	23
III. F. Pengumpulan data	24
1. Tempat pengumpulan data	24
2. Pemeriksaan dan pengukuran	24
3. Pemeriksaan sampel darah	25
III. G. Analisa statistik	25
III. H. Definisi operasional	26
III. I. Etik penelitian	29
IV. HASIL PENELITIAN	30
V. PEMBAHASAN	42
VI. KESIMPULAN DAN SARAN		
VI. A. Kesimpulan	49
VI. B. Saran	50
VII. DAFTAR PUSTAKA	51

- Lampiran :**
- Surat ijin penelitian Direktur RSUP Dr. Kariadi.
 - Materi *informed consent*
 - *Informed consent*
 - Tabel gambaran EKG dan Funduskopi penderita DM
 - Rekapitulasi data penelitian

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CI	: <i>Confidence Intervals</i>
cm	: <i>centimeter / sentimeter</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DCCT	: <i>Diabetes Complication Control Trial</i>
dL	: <i>desiliter</i>
dkk	: <i>dan kawan-kawan</i>
EKG	: <i>Elektrokardiografi</i>
F	: <i>Notasi untuk rumus Analisis of variance (Anova)</i>
GD I / II	: <i>Gula Darah I / II ; atau Gula darah puasa dan 2 jam PP</i>
GDS / A	: <i>Gula Darah Sewaktu / Acak</i>
Gr	: <i>Gram</i>
HbA _{1c}	: <i>Glikohemoglobin / Hemoglobin terglisosilasi</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
Kg	: <i>Kilogram</i>
L	: <i>Liter</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
m	: <i>meter</i>
Max	: <i>Maximum / maksimum</i>
mg	: <i>milligram</i>
Mg	: <i>Magnesium</i>
Min	: <i>Minimum</i>
mmol	: <i>millimol</i>
ml	: <i>milliter</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
p	: <i>Probability</i>
pct (%)	: <i>persent</i>
PJK / i	: <i>Penyakit Jantung Koroner / iskemik</i>
PP	: <i>Post Prandial / Pascaprandial</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SE	: <i>Standard Error</i>
UKPDS	: <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
r W / H	: <i>ratio Waist / Hip (rasio pinggang / pinggul)</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Zn	: <i>Zinc / Seng</i>
μg	: <i>mikrogram</i>
>	: <i>Lebih besar</i>
<	: <i>Lebih kecil</i>
≥	: <i>Lebih besar sama dengan</i>
=	: <i>Sama dengan atau sebanding</i>

DAFTAR TABEL

	<i>Halaman</i>
Tabel 1. Perbedaan antara DM tipe 1 dan 2	6
2. Kadar glukosa darah sewaktu sebagai patokan dan penyaring dan diagnosis DM (mg/dL)	9
3. Nilai Diagnostik untuk tes toleransi glukosa oral cara baku	10
4. Kriteria pengendalian DM	11
5. Beberapa penelitian tentang unsur kelumit / langka pada DM	19
6. Rerata umur nonDM dan DM menurut nilai batas HbA _{1C}	30
7. Distribusi jenis kelamin (laki-laki / perempuan) penderita DM tipe 2 berdasarkan regulasi menurut HbA _{1C}	31
8. Rerata kadar Zn nonDM dan penderita DM tipe 2 menurut nilai batas HbA _{1C}	32
9. Rerata kadar Mg nonDM dan penderita DM tipe 2 menurut nilai batas HbA _{1C}	32
10. Rerata IMT nonDM dan penderita DM tipe 2 menurut nilai batas HbA _{1C}	34
11. Rerata lama sakit (tahun) DM menurut regulasi DM (HbA _{1C})	36
12. Perbandingan umur, IMT, Zn, Mg, HbA _{1C} , GDS dan lama sakit DM pada penderita DM dengan regulasi baik dan jelek	37
13. Interkorelasi HbA _{1C} , Zn, Mg, GDS, IMT dan lama sakit DM pada penderita DM tipe 2 (n = 72)	38
14. Hubungan antara pemeriksaan gula darah dan HbA _{1C}	41

DAFTAR GAMBAR

	<i>Halaman</i>
Gambar 1. Berbagai keadaan yang dapat menyulut terjadinya DM dan Interkasinya dengan mineral Zn dan Mg.	20
2. Berbagai faktor yang mempengaruhi status regulasi DM	21
3. Kadar Zn pada berbagai regulasi penderita DM dan non DM	33
4. Kadar Mg pada berbagai regulasi penderita DM dan non DM	34
5. Rerata IMT pada berbagai regulasi penderita DM dan nonDM	36
6. Korelasi kadar Zn dan Mg pada penderita DM	39
7. Korelasi GDS dan Mg pada penderita DM	40

STATUS MINERAL SENG(Zn) DAN MAGNESIUM (Mg) PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN REGULASI GULA DARAH BAIK DAN JELEK

J. Albertus, R. Djokomoeljanto.

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang: Penderita diabetes dapat mengalami perubahan mikronutrient. Defisiensi Zn akan menyebabkan terganggunya sistim imunitas yang dapat meningkatkan risiko infeksi dan ulkus diabetik. Sedangkan Mg sering dikaitkan dengan terjadinya retinopati, penyakit jantung iskemik dan gangguan toleransi glukosa. Risiko untuk terjadinya diabetes akan meningkat sejalan dengan kenaikan IMT. Penderita DM yang *obes* akan mempunyai kadar Zn dan Mg yang lebih rendah dibandingkan DM *nonobes*.

Tujuan penelitian: Untuk mengetahui status mineral Zn dan Mg serum penderita diabetes melitus tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.

Pasien dan Metode: 72 penderita DM tipe 2 yang kontrol di poliklinik Endokrin RSUP Dr. Kariadi. Pengelompokan regulasi baik dan jelek dilakukan dengan menggunakan kadar Gula darah puasa dan 2 jam PP tiap bulan selama 3 bulan berturut-turut dan selanjutnya dikonfirmasi dengan HbA_{1C}. Dilakukan pula pengambilan darah pada pasien nonDM/normal/sehat. Penentuan kadar mineral dilakukan dengan metode *Flame Atomic Absorption Spectrophotometry* (FAAS). Analisa statistik untuk menilai rerata (*mean*) dan median dengan uji t, uji Anova, sedangkan untuk melihat asosiasi diantara kelompok dengan uji Chi Square dan Fisher, untuk melihat korelasi digunakan cara Spearman.

Hasil: Berdasarkan kadar gula darah dikelompokkan: 36 penderita regulasi baik dan 36 penderita regulasi jelek. Sedangkan berdasarkan HbA_{1C} terdapat: 12 penderita(33.33%) regulasi baik, 32 penderita regulasi sedang dan 28 penderita(85.7%) regulasi jelek. **Kadar Zn DM** tipe 2 dengan Regulasi jelek lebih rendah dibanding regulasi baik (52.23 ± 26.04 , 68.03 ± 31.03 $\mu\text{g/dL}$, $p = 0.096$). DM tipe 2 kadar Zn juga lebih rendah dibanding **NonDM** (102.07 ± 50.11 $\mu\text{g/dL}$; $p=0.036$). **Kadar Mg DM** tipe 2 Regulasi jelek lebih rendah dibanding regulasi baik (0.66 ± 0.12 , 0.73 ± 0.11 mmol/L , $p=0.063$). DM tipe 2 kadar Mg juga lebih rendah dibanding **NonDM** (0.86 ± 0.33 mmol/L , $p=0.001$). **IMT** penderita DM lebih tinggi dibandingkan NonDM (22.79 ± 2.69 , 24.54 ± 2.53 vs 21.27 ± 3.39 Kg/m^2 , $p=0.002$). Terdapat **korelasi antara Zn dan Mg** ($r: .2431$, $p=0.040$). **Mg dan GDS** ($r: -.2418$, $p=0.041$). **Tidak ada korelasi** antara Zn dan Mg dengan IMT dan lama sakit DM.

Kesimpulan: Kadar Zn dan Mg serum penderita DM tipe 2 lebih rendah dibandingkan nonDM, Kecenderungan yang sama juga dijumpai pada DM regulasi jelek dibandingkan regulasi baik. Tidak ada kaitan antara rendahnya Zn dan Mg dengan IMT dan Lama sakit DM.

Kata kunci : DM, Seng dan Magnesium

ZINC AND MAGNESIUM STATUS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH GOOD AND POORLY CONTROLLED

J. Albertus, R. Djokomoeljanto

Departemen of Medicine Medical Faculty Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Background. Numerous studies have found alteration in micronutrient status of patients with diabetes mellitus. Zinc deficiency occurs in type 2 diabetics, may play a role in abnormal immune function which lead to increased infection and diabetic foot ulcers. Altered magnesium level is correlated with the metabolic homeostasis of glucose and may aggravate retinopathy and ischemic heart disease. The risk of developing DM type 2 increase progressively with rising BMI. Obese diabetic patients had lower Zn and Mg levels in their serum than nonobese diabetics.

Objective. This study will identify Zn and Mg status in diabetes type 2 with good and poorly controlled.

Patients and Methods. 72 subjects diagnosed type 2 diabetic attending outpatient clinic at general hospital in Semarang were recruited into the study. Grouping for good and poorly controlled diabetics were based on fasting and postprandial blood glucose every month for three consecutive months and confirmed with their HbA_{1c}. There were 30 subjects nondiabetics/normal enrolled in this study. Determination concentration of minerals was performed by Flame Atomic Absorption Spectrophotometry (FAAS). The t test dan Anova were used for differences in mean values between two groups, Chi square and Fisher's test used for association between two groups, Spearman's correlation were used to identify the correlation between two condition variables.

Results. Grouping based on blood glucose: 36 subjects were good controlled and 36 subjects were poorly controlled. Based on HbA_{1c} 12 subjects (33.33%) were good, 32 subjects were moderate and 28 subjects (85.7%) were poorly controlled. **Zinc levels DM** type 2 with poorly controlled had lower than good controlled (52.23 ± 26.04 , 68.03 ± 31.03 $\mu\text{g/dL}$, $p = 0.096$). DM type 2 had lower Zn levels than **NonDM** (102.07 ± 50.11 $\mu\text{g/dL}$; $p = 0.036$). **Mg Levels DM** type 2 with poorly controlled had lower than good controlled (0.66 ± 0.12 , 0.73 ± 0.11 mmol/L , $p = 0.063$). **DM** type 2 had lower Mg levels than **NonDM** (0.86 ± 0.33 mmol/L , $p = 0.001$). **BMI** DM type 2 had upper than NonDM (24.54 ± 2.5 , 22.79 ± 2.69 Kg/m^2 vs 21.27 ± 3.39 Kg/m^2 , $p = 0.002$). There were **correlation between Zn dan Mg** ($r: .2431$, $p = 0.040$). **Mg and Blood glucose** ($r: -.2418$, $p = 0.041$). **No correlations Zn and Mg with BMI and duration of diabetes with Zn and Mg.**

Conclusion. DM type 2 had lower serum Zinc and Magnesium compared to nondiabetics. The same trend was observed for poorly controlled than good controlled. Not correlated between lowered Zn and Mg with BMI and duration of diabetes.

Key words : *DM, Zinc and Magnesium*

BAB I

PENDAHULUAN

I. A. Latar belakang penelitian

Berbagai penelitian epidemiologik di Indonesia didapatkan angka prevalensi Diabetes Melitus (DM) sebesar 1.5 – 2.3% pada penduduk usia lebih dari 15 tahun.^{1,2} Bahkan pada suatu penelitian epidemiologik tahun 1986 di Manado didapatkan angka prevalensi sebesar 6.1%.² Oemardani³ melaporkan prevalensi DM di Utan kayu Jakarta pada usia diatas 40 tahun sebesar 11.9%. Kekerapan diabetes pada usia lanjut jauh lebih tinggi, bahkan sampai 4 kali lipat rata-rata. Diabetes Melitus tipe 2 meliputi lebih dari 90% dari semua populasi penderita DM.^{1,4}

Ananta (dikutip dari 1) menyatakan bahwa revolusi demografi Indonesia adalah salah satu contoh dimana perubahan demografik tidak perlu menunggu perubahan sosio-ekonomi. Intervensi pemerintah secara langsung dalam memperbaiki angka fertilitas dan mortalitas jelas mempercepat proses transisi demografik. Piramida penduduk akan mengalami perubahan dari yang berbentuk kerucut (ekspansif) menjadi lebih berbentuk panjang mendekati stasioner, dimana penduduk usia dewasa dan lanjut usia lebih banyak dari pada keadaan tahun 1990. Dari segi diabetes, hal ini sangat menarik karena seperti tadi sudah dikatakan bahwa umumnya DM tipe 2 timbul setelah dekade keempat. Ini berarti bila nanti pada tahun 2020 menjadi kenyataan jumlah pengidap diabetes akan mengalami ledakan yang luar biasa besarnya.¹ Dapat disimpulkan bahwa dalam jangka waktu 30 tahun penduduk Indonesia akan naik sebesar 40%, dengan peningkatan jumlah pasien diabetes yang jauh lebih besar yaitu 86-138%.¹

Pengelolaan DM pun semakin maju, sehingga mau tidak mau persoalan komplikasi kronik DM akan semakin menonjol. Komplikasi kronik merupakan keadaan yang sangat sukar ditangani karena berjalan pelan tetapi pasti dan karenanya akan memerlukan biaya sangat tinggi. Komplikasi kronik ini akan meningkat seiring dengan meningkatnya usia.^{1,4}

Sejumlah penelitian yang ada menunjukkan adanya perubahan status mikronutrient pada penderita diabetes,⁵⁻¹⁸ bahkan defisiensi mineral atau vitamin tertentu mempunyai korelasi dengan terjadinya komplikasi diabetes.^{7,9,11,13,14,16-26} Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kadar seng (Zn), magnesium (Mg) yang lebih rendah ditemukan pada penderita DM dibandingkan dengan individu sehat.^{5,6,7,8,9,10,11,12} Defisiensi seng (Zn) pada penderita diabetes ini akan menyebabkan terganggunya sistim imunitas, yang memperlambat terjadinya proses penyembuhan.^{12,14,15,18,23,25,27,28} Salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas penderita diabetes usia lanjut adalah akibat menurunnya sistim imun, yang akan menyulut meningkatnya infeksi dan kaki diabetik dengan risiko amputasi.^{12,14,18,22,25,29} Defisiensi Seng (Zn) mempunyai kaitan erat dalam patogenesis terjadinya intoleransi glukosa dan komplikasi diabetes.^{8,12,14,15,23,24,30} Sedangkan defisiensi magnesium (Mg) sering dikaitkan dengan retinopati, penyakit jantung iskemik, aterosklerosis, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin.^{7,9,11,14,16,17,19,20,21}

Risiko untuk terjadinya DM tipe 2 akan meningkat sejalan dengan kenaikan indeks massa tubuh (IMT).³¹⁻³⁷ Dampak dari obesitas terhadap peningkatan DM tipe 2 tidak hanya ditentukan oleh fungsi berat tetapi ditentukan pula oleh riwayat keluarga yang menderita diabetes dan distribusi lemak pada bagian tubuh tertentu dan lamanya

menderita obesitas.^{32,33} Pada golongan kulit putih dan populasi suku Indian Pima yang cepat mengalami *coca colanisasi*, DM tipe 2 meningkat sampai 10 kali pada orang obes (*obese*) dengan keluarga penderita DM dibandingkan dengan orang obes yang tidak mempunyai riwayat keluarga DM.^{33,34} Penderita DM obes akan mempunyai kadar Zn dan Mg yang lebih rendah dibandingkan DM nonobes.⁶

Penelitian ini dilakukan untuk menilai status mineral Zn dan Mg penderita DM tipe 2 dengan pengendalian gula darah baik dan jelek. Sejauh yang diketahui, laporan penelitian mengenai status mineral Zn dan Mg pada penderita DM tipe 2 di Indonesia masih sangat sedikit, Diharapkan penelitian ini dapat memberikan gambaran status mineral Zn dan Mg pada penderita DM tipe 2.

I. B. RUMUSAN MASALAH

Berpijak pada uraian dalam latar belakang masalah tersebut diatas, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut. :

1. Bagaimana gambaran status mineral Zn dan Mg serum DM tipe 2 dibandingkan dengan orang nonDM/normal/sehat.
2. Bagaimana gambaran status mineral Zn dan Mg serum DM tipe 2 regulasi baik dan jelek
3. Apakah terdapat perbedaan status mineral Zn dan Mg serum antara DM tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.
4. Apakah terdapat korelasi antara kadar Zn dan Mg dengan lama sakit DM.

I. C. HIPOTESA PENELITIAN

1. Pada DM tipe 2 terdapat kadar Zn dan Mg serum yang rendah.
2. Kadar Zn dan Mg serum pada DM tipe 2 dengan regulasi gula darah jelek lebih rendah dari pada DM dengan regulasi baik.
3. Rendahnya kadar Zn dan Mg serum berkaitan dengan lamanya sakit DM.

I. D. TUJUAN PENELITIAN

I. D. 1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui status mineral Zn dan Mg serum pada DM tipe 2 dan orang nonDM/normal/sehat.

I. D. 2. Tujuan khusus

1. Untuk menilai status mineral Zn serum DM tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.
2. Untuk menilai status mineral Mg serum DM tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.
3. Untuk membandingkan kadar mineral Zn dan Mg serum antara DM tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.

4. Untuk menilai status mineral Zn dan Mg serum pada orang nonDM / normal / Sehat.
5. Untuk membandingkan kadar mineral Zn dan Mg serum antara DM tipe 2 dengan orang nonDM / normal / sehat.

I. E. MANFAAT PENELITIAN

1. **Pendidikan (pengetahuan)** : Menambah wawasan tentang unsur kelumit/langka seng (Zn) dan magnesium (Mg) pada penderita DM tipe 2.
2. **P e n e l i t i a n** : Sebagai titik tolak penelitian lanjutan.
3. **Pelayanan Kesehatan** : Pengelolaan lebih baik bagi penderita DM dalam kaitannya dengan komplikasi kronik.

BAB II

KEPUSTAKAAN

II. A. Diabetes melitus

Diabetes melitus adalah suatu sindrom metabolik dengan berbagai macam patogenesis.^{38,39} Manifestasi yang ditampilkannya dapat berupa suatu intoleransi glukosa sampai pada keadaan yang Akut (ketoasidosis diabetik) atau sebagai komplikasi kronik.^{38,39,40} Perbedaan antar DM tipe 1 dan 2 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan antara DM tipe 1 dan DM tipe 2.³⁴

Diabetes Melitus tipe 1 (IDDM)	Diabetes Melitus tipe 2 (NIDDM)
- Prevalensi \pm 0,2%	Prevalensi > 3%
- Onsetnya mendadak / akut	Onsetnya pelan / kronis
- Usia umumnya muda (< 40 tahun)	Umumnya > 40 tahun
- Tidak ada perbedaan jenis kelamin	Lebih sering ditemukan pada wanita
- Status gizi biasanya kurus	Normal atau gemuk
- Faktor lingkungan mempunyai peran yang penting (virus atau bahan kimia)	Faktor genetik mempunyai peran yang penting
- Di dapat adanya antibodi <i>islet cell</i>	Tidak ada antibodi <i>islet cell</i>
- Sekresi insulin yang rendah atau nol	Normal / hiperinsulinemi / lama-lama rendah
- Defisiensi insulin absolut	Resistensi insulin atau insufisiensi insulin relatif
- Sensitifitas terhadap insulin baik	Sensitifitas terhadap insulin jelek
- Mudah mengalami ketosis	Lebih jarang, hanya kalau ada infeksi atau stres
- Respon terhadap sulfonilurea tidak ada	Respon yang baik terhadap sulfonilurea

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu sindrom metabolik yang secara fenotip bersifat heterogen.^{38,39} Artinya, bahwa dalam patofisiologinya terdapat berbagai faktor

risiko yang memegang peranan, antara lain faktor genetik dan dan faktor lingkungan. Disebut sebagai suatu sindrom, karena dalam perjalanannya menyangkut kumpulan keadaan yang satu sama lain saling mempengaruhi.^{38,39} Misalnya, adanya hiperglikemia, obesitas, resistensi insulin, hipertensi arterial, dislipoproteinemi, dan penyakit jantung koroner.

II. B. Resistensi Insulin dan obesitas

Resistensi insulin adalah suatu bentuk kelainan metabolik yang kompleks dari DM tipe 2, terdapat 2 komponen dalam hal ini yaitu : komponen *pertama* adalah keturunan, yang akan menyebabkan beberapa defek dalam kaskade metabolisme insulin yaitu apakah gangguan dalam reseptor insulin ataukah karena gangguan dalam transport glukosa.^{39,41} Komponen *kedua* paling sering adalah akibat hiperglikemi, dimana keadaan ini akan mengakibatkan penurunan fungsi dari reseptor insulinkinase, dengan kata lain akan lebih meningkatkan resistensi insulin.^{39,41}

Risiko untuk terjadinya DM tipe 2 akan meningkat sejalan dengan kenaikan IMT.³¹⁻³⁵ Dampak dari obesitas terhadap peningkatan DM tipe 2 tidaklah hanya ditentukan oleh fungsi berat tetapi ditentukan pula oleh riwayat keluarga yang menderita diabetes dan distribusi lemak pada bagian tubuh tertentu dan lamanya menderita obesitas.^{32,33} Pada golongan kulit putih dan populasi suku India Pima yang cepat mengalami *coca colanisasi*, DM tipe 2 meningkat sampai 10 kali pada orang *obese* dengan keluarga penderita DM dibandingkan dengan orang *obese* dengan riwayat keluarga tidak menderita DM.^{33,34} Perhitungan IMT didapat dengan mengukur berat badan dan tinggi badan adalah penilaian yang kasar dalam menilai obesitas.³² Dimana

pengukuran tersebut tidak dapat membedakan komponen berat badan apakah ini lemak atau otot. Kombinasi pengukuran IMT dan pengukuran rasio pinggang/pinggul (W/H) lebih baik sebagai prediksi dari DM tipe 2, dibandingkan masing - masing penilaian tersebut.³²

Penelitian Stevens dkk didapatkan bahwa IMT 19-22 Kg/m² memiliki risiko kematian karena penyakit kardiovaskuler yang paling rendah, dan akan mengalami usia yang lebih panjang.³⁵ Penelitian Willet dkk (dikutip dari 36) didapatkan bahwa wanita dengan IMT > 23 Kg/m² dan < 25 Kg/m²; risiko untuk penyakit kardiovaskuler yang fatal maupun non fatal meningkat menjadi 43%. Sedangkan penelitian Rimm dkk. (dikutip dari 36) yang dilakukan pada laki-laki, didapatkan IMT > 25 Kg/m² dan < 29 Kg/m² risiko untuk penyakit kardiovaskuler meningkat menjadi 72%.³⁶ Disamping itu adanya kenaikan IMT ini akan meningkatkan pula pembiayaan kesehatan.⁴²

Aktivitas fisik yang tinggi akan mempunyai hubungan yang terbalik dengan prevalensi DM tipe 2.^{43,44} Setiap kenaikan 500 kalori/hari dari energi *expenditure* akan didapat penurunan DM tipe 2 sebesar 6%.⁴³ Aktifitas fisik mempunyai peranan yang penting dalam mencegah terjadinya DM tipe 2, dimana terdapat kaitan yang erat dengan penurunan berat badan, dan diketahui pula mempunyai efek independen terhadap resistensi insulin dan toleransi glukosa.^{41,43}

II. C. Diagnosis dan prosedur pemeriksaan.

Walaupun belum selalu sependapat, pada waktu ini telah disepakati secara international kriteria diagnosis diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa yang disusun oleh organisasi kesehatan dunia (WHO) berdasarkan kadar glukosa darah.^{38,45}

Oleh kelompok ahli WHO (1980) dinyatakan bahwa diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa dapat ditegakkan dengan dengan mengukur kadar glukosa darah waktu puasa dan 2 jam setelah beban glukosa oral 75 gram (tes toleransi glukosa oral).⁴⁵ Bila dijumpai kasus dengan kecurigaan menderita diabetes (misalnya riwayat keluarga DM, obesitas, umur) tetapi tes toleransi belum memenuhi kriteria diagnosis, perlu dilakukan ulangan-ulangan pemeriksaan secara periodik sampai diagnosis adanya diabetes atau tidak dapat ditegakkan.⁴⁵ Kriteria WHO 1985 sebagai titik tolak kerja bukan kadar glukosa darah puasa dan sesudah beban glukosa seperti pada kriteria diagnosis WHO 1980, tetapi mereka menganjurkan pemakaian kadar glukosa darah acak sebagai titik tolak kerja dan kemudian untuk kasus yang meragukan diperlukan tes toleransi glukosa.⁴⁵ Kadar glukosa darah puasa sebagai titik tolak tidak disebutkan lagi dengan alasan bahwa kadar glukosa darah puasa sering tidak dapat dipercaya, disamping adanya data bahwa bagi mereka yang kadar glukosa darah puasanya > 140 mg/dL, hampir pasti (> 95%) kadar gula darah > 2 jam *postprandial* (PP) selalu > 200 mg/dL.⁴⁵ Namun rekomendasi ADA 1997 yang diadaptasi oleh Perkeni 1998 batasan Gula darah puasa adalah ≥ 126 mg/dL.²

Tabel 2. Kadar glukosa darah sewaktu sebagai patokan penyaring dan Diagnosis DM (mg/dL).²

	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar GD sewaktu			
Plasma vena	< 110	110 - 199	> 200
Darah kapiler	< 90	90 - 199	> 200
Kadar GD puasa			
Plasma vena	< 110	110 - 125	> 126
Darah kapiler	< 90	90 - 109	> 110

Kadar glukosa darah diukur waktu puasa dan 2 jam setelah beban 75 gram oral, dengan satuan mmol atau mg/dL. Kriteria diagnosis tergantung dari sampel darah yang diambil (*whole blood* dari vena/kapiler atau plasma dari vena/kapiler).^{2,45}

Diagnosis DM umumnya akan dipikirkan dengan adanya gejala khas DM berupa poliuri, polidipsi, lemas, dan berat badan turun. Gejala lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur dan impotensi pada pria, pruritus vulva pada pasien wanita. Jika keluhan dan gejala khas, ditemukannya pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang > 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.^{2,45} Umumnya hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang baru satu kali saja abnormal belum cukup kuat untuk diagnosis DM.⁴⁵

Kalau hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, hasil pemeriksaan TTGO (test toleransi glukosa oral) diperlukan untuk konfirmasi diagnosis DM.⁴⁵ Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa pernah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis DM, baik pada 2 kali pemeriksaan yang berbeda ataupun adanya 2 hasil abnormal pada saat pemeriksaan yang sama.^{2,45}

Tabel 3. Nilai diagnostik untuk tes toleransi glukosa oral cara baku.⁴⁵

	Kadar glukosa darah ; mmol/L (mg/dL)			
	<i>Whole blood</i>		P l a s m a	
	Vena	Kapiler	Vena	Kapiler
Diabetes Melitus				
Puasa	≥ 6.7	≥ 6.7	≥ 7.8	≥ 7.8
	≥ 120	≥ 120	≥ 140	≥ 140
2 Jam sesudah beban	≥ 10	≥ 11.1	≥ 11.1	≥ 12.2
	≥ 180	≥ 200	≥ 200	≥ 220
Toleransi Glukosa Terganggu				
Puasa	< 6.7	< 6.7	< 7.8	< 7.8
	< 120	< 120	< 140	< 140
2 Jam sesudah beban	6.7 - 10	7.8 - 11.1	7.8 - 11.1	8.9 - 12.2
	(120 - 180)	(140 - 200)	(140 - 200)	(160 - 200)

II. D. Pengendalian DM

Pemantauan status metabolik pasien DM merupakan hal yang penting sebagai bagian pengelolaan DM. Pengendalian yang baik berarti menjaga kadar glukosa darah dalam kisaran normal seperti halnya pasien bukan DM, sehingga terhindar dari keadaan hiperglikemia ataupun hipoglikemia.

Dengan pengendalian DM yang baik diharapkan pasien dapat terhindar dari komplikasi DM baik yang akut maupun yang kronik. Walaupun disadari bahwa faktor genetik mungkin berperan terhadap terjadinya komplikasi kronik.⁴⁶

Pemantauan status metabolik dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain : rasa sehat secara subyektif, perubahan berat badan, tes glukosa urin, tes keton urin, pemeriksaan glukosa darah di klinik, HbA_{1c} , kadar lipid serta pemantauan glukosa darah sendiri. Penelitian jangka panjang pada pasien DM tipe1 dengan pengobatan insulin intensif, pengendalian DM yang baik terbukti dapat mengurangi komplikasi kronik DM (DCCT/*Diabetes Complication Control and Trial*, 1993), hal yang sama juga berlaku pada penderita DM tipe 2 (UKPDS/*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, 1998)^{46,47,48} Dimana hasilnya akan lebih baik bila hipertensinya juga dikendalikan.⁴⁸

Tabel 4. Kriteria Pengendalian DM.²

	B a i k	S e d a n g	Jelek / buruk
Glukosa darah (Plasma vena mg/dL)			
- Puasa	80 - 109	110 - 139	≥ 140
- 2 jam <i>postprandial</i>	110 - 159	160 - 199	≥ 200
HbA _{1c} (%)	4 - 5.9	6 - 8	> 8
Kolesterol total (mg/dL)	< 200	200 - 239	≥ 240
Kolesterol HDL (mg/dL)	> 45	35 - 40	< 35
Trigliserida (mg/dL)			
- tanpa PJK	< 200	200 - 249	≥ 250
- dengan PJK	< 150	150 - 199	≥ 200
BMI = IMT (kg/m ²)			
- Wanita	18.5 - 23.9	23 - 25	> 25 atau < 18.5
- pria	20 - 24.9	25 - 27	> 27 atau < 20
Tekanan darah (mmHg)	< 140 / 90	140 - 160 / 90 - 95	> 160 / 95

II. E. S e n g (Zn)

Seng adalah suatu mineral esensial yang terdapat pada enzim yang mengatur berbagai metabolisme, dari berbagai spesies hewan dan tumbuhan telah diidentifikasi sekitar 200 macam metaloensim yang mengandung Zn. Metaloensim telah diketahui berperan dalam metabolisme tubuh, antara lain dalam metabolisme protein, karbohidrat, lemak dan nukleoprotein.^{49,50,51} Zn juga ditemukan dalam asam nukleat dan tulang. Peran Zn dalam metabolisme karbohidrat telah banyak menarik perhatian peneliti.⁵¹ Zn diketahui mempunyai peran yang penting dalam sekresi insulin dan metabolismenya dan juga pada beberapa penelitian ditunjukkan bahwa Zn akan meningkatkan ikatan insulin pada membran hepatosit.^{16,24,49} DM yang lanjut dengan pengendalian gula darah yang jelek memudahkan terjadinya defisiensi Zn. Defisiensi Zn juga ditemukan pada tikus yang secara genetik menderita DM.²⁴ Juga pada penderita diabetes ditemukan pula adanya Zn yang rendah pada limfosit, granulosit, trombosit dan eritrosit.⁵ Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan adanya hiper, normal atau hiposengnemi pada penderita diabetes.^{5,6,13,14,16,18,53} Seng (Zn) diperlukan untuk mempertahankan fungsi sel T limfosit.^{49,51,52} Zn merupakan unsur yang penting dalam sistim pertahanan tubuh dan proses penyembuhan luka.^{16,49,51,52} Penelitian Niewoehrer dkk.¹⁸ dengan suplementasi seng menunjukkan adanya perbaikan respon Limfosit T terhadap phitohemaglutinin namun hasilnya tidak konsisten untuk perubahan aktivitas sel *natural killer* (NK cell). Juga suplementasi dengan Zn dapat menurunkan kolesterol HDL.⁵² Defisiensi Zn tampaknya mempengaruhi peran fungsi limfosit T dan patogenesis ulkus diabetes.¹⁶ Zn mempunyai peran yang penting dalam mempertahankan kesatuan dari

sistim imun, ^{28,52} penderita diabetes sistim imunnya sering mengalami perubahan. ^{16,29,,27,49,52}

Pengetahuan tentang efek insulin terhadap penyimpanan Zn di jaringan lebih banyak yang berasal dari penelitian terhadap binatang.¹⁶ Sehingga prevalensi yang sebenarnya pada penderita diabetes hingga saat ini belum diketahui.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Kinlaw dkk.¹² mendapatkan 9% dari penderita DM tipe 2 mempunyai kadar Zn < 70 µg/dL, Walter dkk.¹⁴ menemukan bahwa kadar Zn yang rendah pada penderita DM tipe 1 dan 2. Penelitian oleh Williams dkk.⁵ pada penderita DM ditemukan kadar Zn yang rendah dalam limfosit, granulosit, dan trombosit. Sedangkan kadar Zn pada nondiabetes berkisar antara 70 - 120 µg/dL.^{12,52,53,54} Rendahnya kadar Zn pada penderita diabetes kemungkinan disebabkan ekskresi yang berlebihan melalui urin^{6,12,16,18} dan gangguan absorpsi di usus.^{16,18}

Terapi suplementasi dengan Zn akan mempunyai efek yang menguntungkan pada proses penyembuhan ulkus (vena) di kaki, hal mana telah dibuktikan dalam penelitian yang tidak menggunakan kontrol; penderita ulkus pada pembuluh darah vena di kaki dengan kadar Zn > 110 µg/dL baik yang diberi terapi maupun tidak akan memperlihatkan penyembuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan kadar Zn < 110 µg/dL. (dikutip dari 16). Zn ini juga mempengaruhi steroidogenesis di testis, tetapi perannya dalam disfungsi seksual pada Diabetes belum jelas.¹⁶ Tidak ada bukti yang menunjukkan suplementasi Zn dapat memperbaiki impotensi pada diabetes.¹⁶

Pada diabetes terutama penderita dengan regulasi gula darah jelek didapat prevalensi defisiensi Zn yang lebih tinggi, namun hingga saat ini belum ada prosedur untuk suplementasi Zn.¹⁶

II. E. 1. Absorpsi Zn

Dalam saluran cerna terdapat 2 sumber Zn, yang berasal dari makanan dan endogen. Zn endogen adalah Zn yang disekresi ke dalam saluran pencernaan saat terjadi proses digesti.^{52,55} Getah pankreas merupakan sumber utama Zn endogen, sumber lain berasal dari empedu, sekresi gastroduodenum dan *transepitelial flux* Zn sel mukosa^{51,52} Penyerapan Zn dalam saluran pencernaan terjadi sepanjang usus halus, sejumlah kecil Zn diabsorpsi dalam lambung dan usus besar. Absorpsi Zn tergantung pada panjang dan luas permukaan usus halus, waktu dan sekresi Zn endogenus.^{49,50,51,52} Menurut Gibson absorpsi Zn terjadi sepanjang usus halus, terutama di jejunum Setelah makan jumlah Zn dalam usus akan meningkat antara 1.5-3 kali dari jumlah Zn yang dimakan, hal ini disebabkan oleh Zn dari sekresi getah pankreas⁵².

Absorpsi Zn, tidak dipengaruhi oleh pH dalam usus, tetapi berkompetisi dengan absorpsi elemen valensi dua yang lain seperti besi(Fe), tembaga(Cu), Cadmium(Cd) dan kalsium (Ca)⁵⁵. Makanan tinggi serat seperti sayur-sayuran, gandum dapat menghambat absorpsi Zn. Gangguan absorpsi ini disebabkan oleh adanya senyawa fitat (fosfat inositol), selulosa, hemiselulosa.^{49,51,52,55}

Dalam sirkulasi darah Zn berikatan dengan protein dan melalui sistema portal dibawa ke hati. Protein transpor utama dalam plasma adalah albumin (60-70%)^{51,52}. Selain albumin transpor Zn dalam plasma juga oleh alfa 2-makroglobulin, transferin dan asam amino bebas⁵².

Ekskresi Zn terutama melalui feses, berasal dari Zn makanan yang tidak terabsorpsi dan Zn endogen. Zn endogen yang sebagian besar diabsorpsi kembali. Bila kadar Zn dalam makanan rendah jumlah Zn yang keluar melalui feses < 1 mg/hari

(15 $\mu\text{mol/hari}$) dan bila kadar Zn dalam makanan tinggi, jumlah Zn yang keluar melalui feses lebih dari 5 mg/hari (80 $\mu\text{mol/hari}$).^{49,50,51,52}

Selain melalui feses, ekskresi Zn dapat terjadi melalui urin, haid, ejakulat, keringat, deskuamasi kulit, sel yang terlepas dan rambut. Ekskresi Zn di ginjal melalui proses ultrafiltrasi. Lebih dari 95% Zn yang difiltrasi akan direabsorpsi kembali pada tubulus distalis dan tubulus renalis. Jumlah Zn yang disekresi melalui urin sesuai dengan produksi urin. Dalam keadaan normal ekskresi Zn melalui urin antara 0.4 – 0.66 mg/hari (6-9 $\mu\text{mol/hari}$).^{49,50,51,52}

II. E. 2. Sumber Zn

Sumber utama Zn dalam makanan berasal dari daging sapi/berwarna merah, ayam, ikan, buah-buahan, kacang-kacangan dan minuman teh, kopi serta susu. Minuman teh dan kopi mempunyai kandungan Zn yang rendah, hanya susu sapi mempunyai kandungan Zn yang tinggi yaitu antara 0.3 - 0.8 mg/100 g berat basah. Di Amerika Serikat jumlah Zn rerata dalam makanan antara 10-15 mg/hari^{49,50,51,52,53}

II. E. 3. Kebutuhan Zn

Kebutuhan Zn untuk bayi usia 0-1 tahun 5 mg/hari, anak-anak usia 1-10 tahun 10 mg/hari, wanita usia 11 tahun atau lebih 12 mg/hari, pria usia 11 tahun atau lebih 15 mg/hari²². Untuk ibu hamil perlu tambahan sebesar 15 mg/hari, sedangkan bila menyusui perlu tambahan 10 mg/hari^{50,51,52,53}.

II. F. Magnesium (Mg)

Hipomagnesemi dan hipermagnesemiuri sering ditemukan pada penderita DM.^{7,9,10,11,14,16,17,20,21} Perubahan kadar Mg ini mempunyai korelasi yang erat dengan homeostatis glukosa, Beberapa penelitian menunjukkan adanya perbaikan toleransi glukosa setelah dilakukan suplementasi Mg.^{9,11,17,56}

Penyebab dasar terjadi hipomagnesemi belum dapat disimpulkan secara jelas, meskipun demikian hampir semua penelitian yang ada menunjukkan adanya hipomagnesemi adalah sekunder akibat dari kehilangan Mg melalui urin.^{7,9,10,17,57}

Magnesium merupakan komponen yang penting pada berbagai enzim dan merupakan mineral kedua yang terbanyak dalam sel (intra sel).^{55,57} Diperkirakan setengah dari jumlah Mg dalam tubuh disimpan dalam tulang, konsentrasi Mg juga ditemukan dalam jaringan lunak. Mg ini juga mempunyai peran yang penting dalam mempertahankan potensial listrik pada sel saraf dan membran, dan juga dalam metabolisme glukosa.^{16,55,57} Magnesium akan memudahkan transport glukosa masuk ke dalam sel dan juga merupakan kofaktor dari berbagai enzim untuk oksidasi glukosa.^{16,55,57} Penelitian oleh NHANES I (dikutip dari 57) didapat, 95% orang dewasa usia 18-74 tahun mempunyai nilai Mg serum berkisar 0.75 – 0.96 mmol/L; pada penelitian ini nilai terendahnya untuk magnesium adalah 0.70 mmol/L.

Penderita diabetes khususnya pada penderita ketoasidosis dan glukosuria yang berat akan mengalami kehilangan Mg yang banyak melalui urin. Hipomagnesemia dapat merupakan faktor potensial untuk terjadinya resistensi insulin.^{9,16,19,54,57} Penelitian yang dilakukan oleh Edwald pada anak penderita diabetes (dikutip dari 16) menunjukkan kadar Mg berbanding terbalik dengan lamanya menderita diabetes.

Pengaruh diabetes terhadap penyimpanan Mg pada jaringan adalah bervariasi, Pada penderita DM tipe 2 dilaporkan mempunyai kadar Mg yang normal dalam eritrosit, leukosit dan juga pada sel otot.^{16,57} Tetapi penelitian lain (dikutip dari 16) menunjukkan adanya kadar Mg yang rendah dalam tulang krista iliaka, dan pada sel otot rangka penderita DM.¹⁶

Hingga saat ini belum diketahui sekuele biologik yang terjadi pada diabetes yang mengalami defisiensi Mg.^{16,55,57} Defisiensi Mg mungkin dapat memperberat resistensi insulin pada penderita diabetes. Secara epidemiologik, defisiensi Mg ini seringkali dikaitkan dengan memberatnya retinopati diabetetik, aterosklerosis, penyakit jantung iskemik dan kematian mendadak (*sudden death*).^{9,16,17,55,57} Meskipun hingga saat ini belum ada bukti bahwa suplementasi Mg akan memperbaiki komplikasi ini, penderita DM tipe 2 dengan regulasi jelek akan mempunyai risiko untuk mengalami defisiensi Mg.^{7,9,10,16,57,58,59}

Penelitian yang dilakukan Grafron dkk(dikutip dari 9) yang memfokuskan pada teori transport inositol yang merupakan bagian dari teori poliol untuk menjelaskan terjadinya komplikasi diabetes. Hiperglikemia akan meningkatkan aktivitas enzim *aldose reduktase* selanjutnya akan menyebabkan menumpuknya sorbitol dalam sel, sorbitol yang menumpuk ini akan menghambat transport inositol dan pompa natrium-kalium dan adenosin trifosfat. Hipomagnesemia menurunkan transport inositol sebanyak 2 kali.⁹

II. F. 1. Absorpsi Mg

Magnesium mulai diabsorpsi pertama kali didalam usus halus. Isi lumen usus biasanya dapat kontraksi atau membesar dapat meningkatkan atau menurunkan kadar

serta absorpsi Mg lumen usus dipengaruhi secara bermakna oleh pergerakan air (antara lain penarikan cairan).^{55,57,60} Ada dua sistem transportasi terpisah tampaknya berperan dalam absorpsi dari usus halus proksimal. Pertama merupakan suatu sistem mediator-karier dan menyebabkan saturasi pada konsentrasi intraluminal rendah (1-2 mmol/L); sistem tersebut tampaknya menjadi penyebab terjadinya suatu hal yang mendasar atau suatu hipomagnesimia idiopatik, gangguan tersebut jarang sekali disebabkan kelainan genetik.^{57,60} Sistem yang kedua merupakan sistem difusi sederhana terjadi akibat kadar Mg yang tinggi (10 mmol/L). Telah dilakukan evaluasi pada orang dewasa yang hidup bebas dan mereka memilih sendiri makanan yang dikonsumsi dalam waktu lebih dari setahun mempunyai rerata absorpsi 21% pada pria dan 27% pada wanita.⁵⁷ Pada penelitian variasi metabolik dilakukan orang dengan diet biasa, mempunyai absorpsi rata-rata sekitar $\geq 50-70\%$.^{57,60}

Pengaruh vitamin D pada absorpsi Mg belum diketahui karena dari laporan-laporan bertentangan salah satunya mengatakan tidak ada efek.⁵⁷ Sebaliknya efek positif dari kalsiferol dalam jejunum tetapi tidak pada ileum.⁵⁷ Absorpsi Mg di usus menurun secara bervariasi pada sindrom malabsorpsi, terutama berhubungan dengan *steatorrhea*, masih merupakan tanda tanya.^{57,60}

II. F. 2. Sumber Mg

Magnesium merupakan salah satu ion dari klorofil sehingga banyak dijumpai pada tumbuhan hijau. Sumber Mg utama adalah sayur-sayuran, kacang-kacangan, disamping itu juga dalam daging, *legumes*, dan biji-bijian. Di Amerika Serikat jumlah Mg rerata dalam makanan antara 230 -370 mg/hari.^{55,57,60}

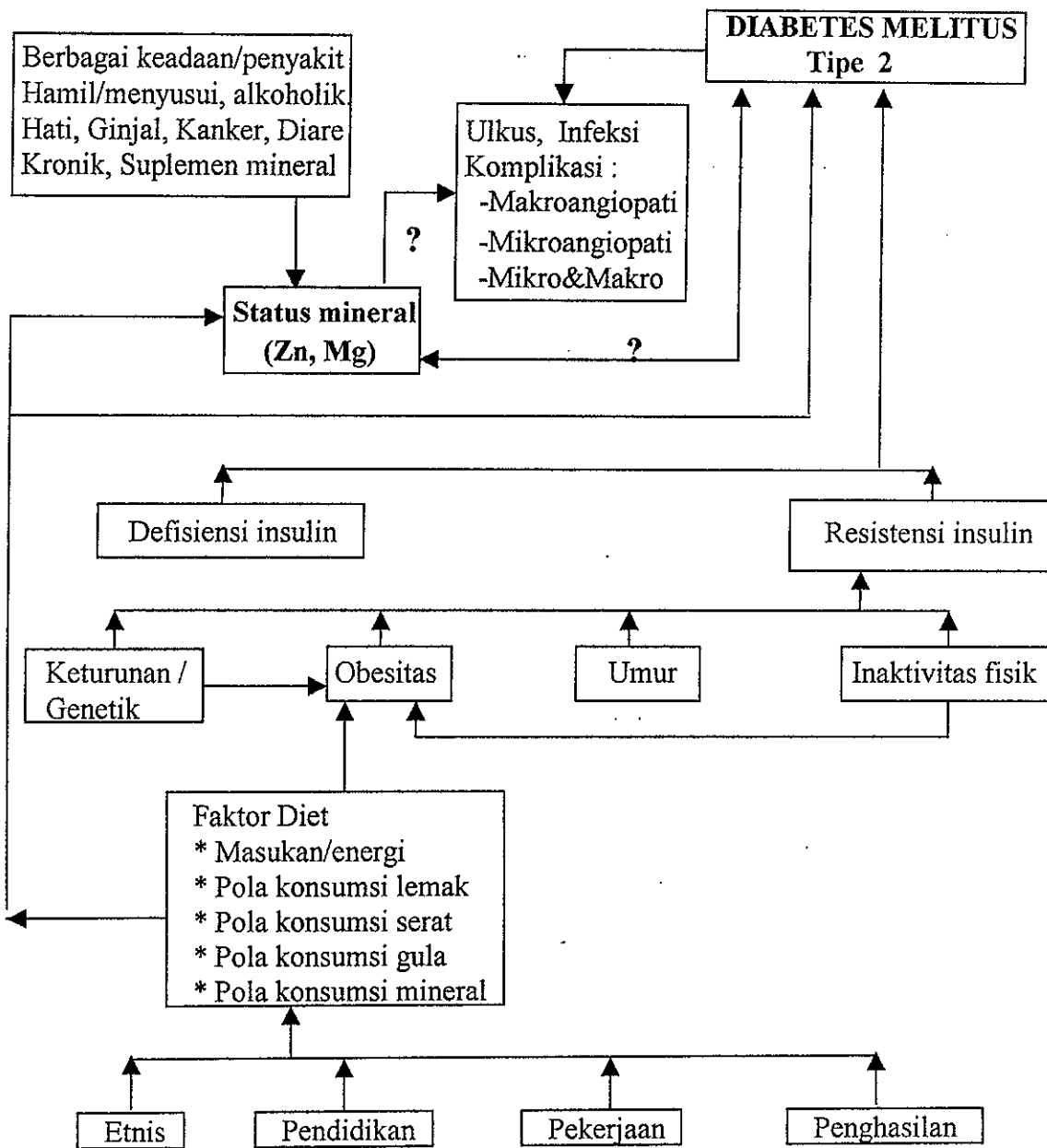
II. F. 3. Kebutuhan Mg

Kebutuhan magnesium pada bayi 40 - 70 mg/hari, anak-anak 50 - 250 mg/hari, orang dewasa 300 - 400 mg/hari (188 - 33 mEq/hari), wanita hamil dan menyusui 450 mg/hari.^{55,57,60}

Tabel 5. Beberapa penelitian tentang unsur kelumit / langka pada diabetes melitus.

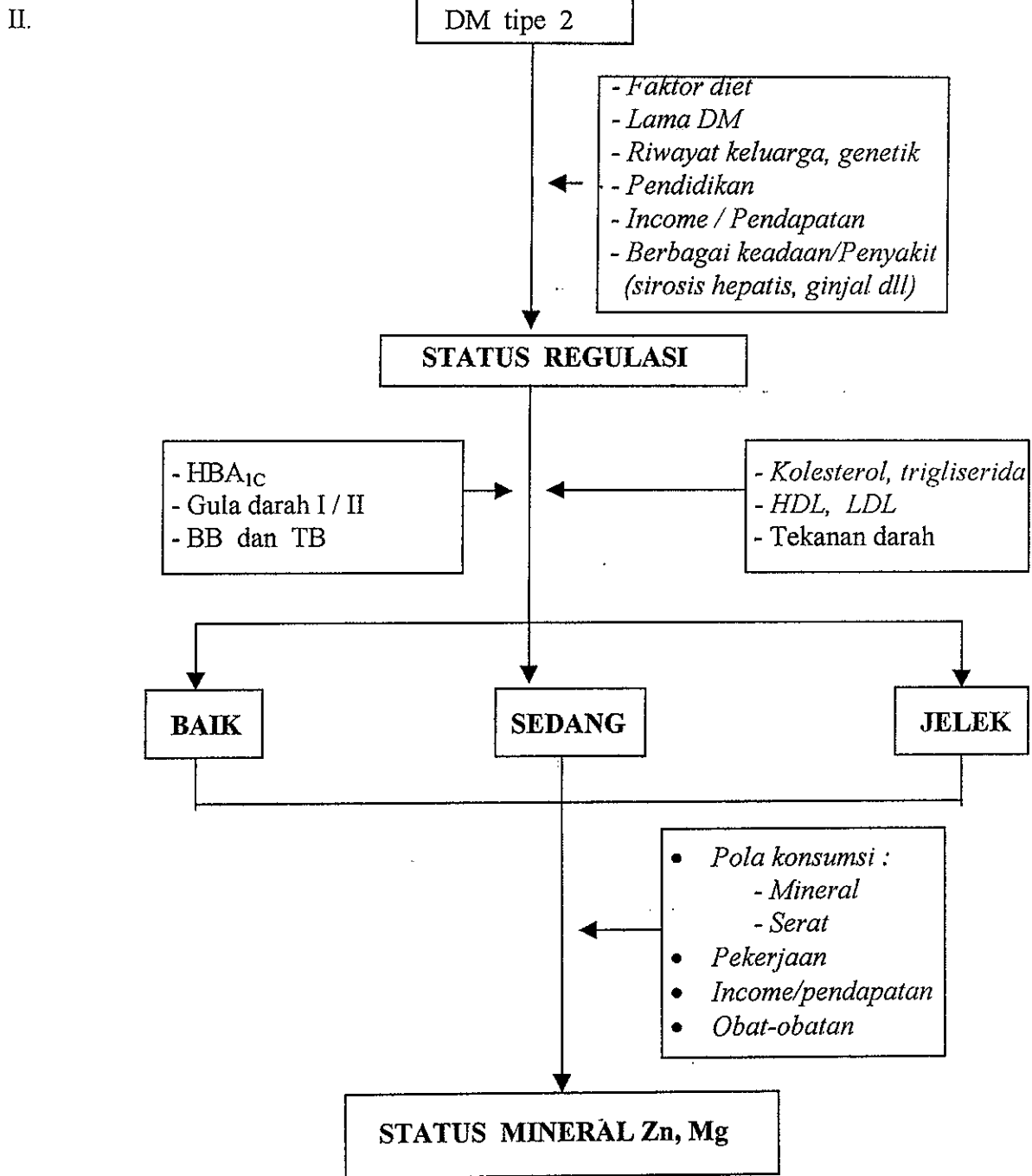
Penulis	Subyek	Hasil - hasil penelitian
Mather et al. 1979	582 penderita diabetes (tanpa seleksi) rawat jalan. Dan 140 orang normal sebagai kontrol	25% dari penderita diabetes mempunyai kadar magnesium yang rendah dibandingkan dengan kontrol. Plasma Mg. mempunyai korelasi yang kuat dengan kadar glukosa.
Mc Nair et al. 1982	215 penderita diabetes tergantung insulin	39% dari penderita tersebut terdapat hipomagnesemia. 55% terdapat hipermagnesuri.
Kinlaw et al. 1983	20 penderita DM tipe 2 7 orang kontrol/normal	Kadar Zn penderita DM tipe 2 < normal Hipersenguri (>800 µg/24 jam) didapat pada 100% kelompok tersebut.
Niewoeher et al. 1986	180 penderita DM tipe 2	Kadar seng yang rendah (< 70 µg/dl) didapat pada 9% dari semua penderita.
Chen et al, 1995	65 penderita DM tipe 2 baru dibanding dengan kontrol (sehat)	Kadar Zn dan Mg yang rendah dibandingkan kontrol (normal / sehat). Penderita DM obes mempunyai kadar Zn dan Mg yang lebih rendah dibandingkan dengan nonobes.
William et al, 1995	26 penderita diabetes dan 25 orang kontrol disesuaikan dengan umur dan jenis kelamin	Kadar plasma Zn lebih rendah (< 17%) pada penderita diabetes dibandingkan dengan kontrol.
Corica et al, 1996	45 penderita DM tidak tergantung insulin (DM TTI) normotensif. 45 penderita DM TTI hipertensif 15 orang sehat (sebagai kontrol)	Kadar Mg yang rendah di plasma, eritrosit dan trombosit dibandingkan dengan kontrol. Pada penderita DM hipertensif Kadar Mg intratrombosit lebih rendah dibandingkan penderita normonsif

I. G. Kerangka Teori



Gambar 1. Berbagai keadaan yang dapat menyulut terjadinya DM dan interaksinya dengan mineral Zn dan Mg.

I. II. H. Kerangka Konsep



Tulisan miring/italic : Tidak dinilai /dievaluasi dalam penelitian

Gambar 2. Berbagai Faktor yang mempengaruhi status Regulasi DM

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III. A. Ruang lingkup penelitian

Penelitian dilakukan pada pasien poliklinik khusus endokrinologi dan metabolik RSUP Dr. Kariadi Semarang selama 6 bulan dari bulan maret s/d agustus 1999.

III. B. Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian diskriptif analitik, data dikumpulkan secara *cross sectional*. Data antropometrik, pemeriksaan darah termasuk gula darah, Zn, Mg serum, Albumin dan kreatinin, akan dilakukan analisa statistik dengan menggunakan SPSS version 6.

III. C. Populasi dan sampel

III. C. 1. Populasi

Populasi adalah penderita DM tipe 2 dewasa yang berobat di poliklinik khusus endokrinologi dan metabolik (poliklinik 158) RSUP Dr. Kariadi Semarang.

III. C. 2. Sampel dan besar sampel

Sampel adalah anggota populasi studi dan atau anggota keluarga, yang dipilih dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama rentang waktu 6 bulan.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) \delta}{\sigma} \right]^2$$

Dimana :

n : besar sampel

α : 0.05 $Z_\alpha = 1.96$

β : 0.2 $Z_\beta = 0.842$

δ : Stanadard deviasi dari plasma magnesium = 0.064 mmol/L

σ : Perbedaan rerata antara serum magnesium penderita DM dan nonDM = 0.810 - 0.737 mmol/L = 0.073. Untuk kelompok DM agar sampel representatif maka nilai δ dijadikan separoh = 0.032

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(1.96 + 0.842) \times 0.064}{0.073} \right]^2$$

n = 12.06, dibulatkan 13 orang, sedang untuk kelompok DM n = 31.4 dibulatkan 32 orang.

III. D. Kriteria Inklusi

1. Penderita dewasa.
2. Penderita DM tipe 2 dengan regulasi gula darah baik dan jelek.
3. Kreatinin < 1.5 mg/dL.
4. Albumin > 3.5 Gr/dL.
5. Bersedia secara sukarela menjadi responden (dengan surat persetujuan).

III. E. Kriteria Eksklusi

1. Menderita penyakit akut.
2. Menderita penyakit ginjal.
3. Menderita penyakit hati.
4. Menderita diare kronik.
5. Hamil / menyusui.
6. Mempunyai riwayat alkoholik.
7. Menderita penyakit kanker.
9. Sedang mendapat suplementasi besi/mineral, obat diuretik dan antasida.

III. F. PENGUMPULAN DATA

Data dikumpulkan dari bulan Maret sampai dengan Agustus 1999. Metode pengumpulan data yang dipakai meliputi wawancara, penilaian antropometrik, pemeriksaan darah. Subyek yang diikutkan akan diberikan penjelasan tentang tujuan penelitian. Semua subyek yang bersedia ikut dalam penelitian harus menandatangani *informed consent* (surat persetujuan tindakan medik).

III. F. 1. Tempat pengumpulan data

Tempat pengumpulan data di Poliklinik (khusus) Endokrinologi metabolik RSUP Dr. Kariadi Semarang.

III. F. 2. Pemeriksaan dan pengukuran yang dilakukan

Selama penelitian dilakukan wawancara, penilaian, pemeriksaan dan pengukuran.

2. a. Wawancara untuk mendapatkan data

Identitas subyek penelitian : nama, jenis kelamin, tanggal lahir, umur dalam tahun, tanggal pemeriksaan dan alamat.

Riwayat penyakit : lama sakit, riwayat pengobatan / kontrol ke poliklinik, riwayat Penyakit yang pernah diderita. Riwayat mendapat suplementasi mineral dan tanggal diberikan suplementasi terakhir.

2. b. Penilaian pemeriksaan dan pengukuran untuk mendapatkan data

Penilaian : Kesan umum, tanda penyakit akut / kronik, defisiensi mineral/vitamin.

Pengukuran : Tinggi badan dan berat badan. Pengukuran tinggi badan subyek diukur dalam posisi berdiri, diukur dengan meteran yang fleksibel dan telah

distandarisasi. Subyek yang akan diukur dilepaskan sepatunya dan berdiri dengan tumit menempel pada lantai, angka dibaca dalam cm, bila lebih atau sama dengan 0.5 cm dibulatkan keatas, dan bila kurang dari 0.5 cm dibulatkan kebawah. Sedangkan pada pengukuran berat badan, subyek ditimbang dalam posisi berdiri dengan timbangan mekanikal yang telah distandarisasi, ditimbang dengan berpakaian yang minim. Angka dibaca dalam kg. dengan tingkat ketelitian 0.1 kg.

Pemeriksaan : Keadaan subyek / penderita waktu diperiksa, gula darah I dan II, gula darah sewaktu, Kreatinin, Albumin dan Mg diperiksa di laboratorium Sentral / Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan : Zn dan HbA_{1c} di laboratorium GAKI/ Bioteknologi FK Universitas Diponegoro Semarang.

III. F. 3. Pemeriksaan sampel darah.

Subyek yang diikutkan dalam penelitian sebelum dilakukan pengambilan darah diharuskan puasa pada malam harinya (10 -12 jam setelah makan malam yang terakhir), dan dilakukan pengambilan darah (antara jam 7 - 10 pagi), Kemudian subyek dilakukan pencatatan nama, tanggal dan nomor pemeriksaan. Pemeriksaan mineral dilakukan dengan metode *Flame Atomic Absorption Spectrophotometry* (FAAS).

III. G. Analisa statistik

Rancangan penelitian ini termasuk penelitian diskriptif - analitik dengan pengambilan data secara *cross sectional*, nilai rerata (*means ± SD*) digunakan untuk

menggambarkan variabel yang kontinyu, dan proporsi untuk data kategorikal. SPSS versi 6 digunakan untuk melakukan analisa secara statistik. Perbedaan rerata (*mean*) diantara kelompok dan median dinilai dengan uji t ; uji anova (*one way*) dan uji *Chi square* dengan *Yates Correction* atau kalau perlu dilakukan uji Fisher untuk melihat adanya asosiasi diantara kelompok. Sedangkan untuk korelasi digunakan cara Spearman. Uji kemaknaan dilakukan dengan *exact probability test*, perbedaan dianggap signifikan / bermakna bila $p < 0.05$.

III. H. Definisi operasional.

a. Diabetes melitus.

Diagnosis DM berdasarkan kriteria konsensus pengelolaan Diabetes melitus di Indonesia, dan kriteria Pusat diabetes dan nutrisi Surabaya 1987, modifikasi WHO 1985 (Askandar T, 1987)⁶¹ sebagai berikut :

Diagnosis DM apabila :

1. Terdapat gejala-gejala DM ditambah dengan
2. Salah satu dari :
 - Glukosa darah puasa (GDP) > 120 mg/dL.
 - Dua jam sesudah makan (2 j PP) > 200 mg/dL.
 - Atau glukosa darah sewaktu / acak (GDS / A) > 200 mg/dL.

Diagnosis DM apabila⁶¹ :

1. Tidak terdapat gejala-gejala DM, tetapi
2. Terdapat dua hasil dari :
 - Glukosa darah puasa (GDP) > 120 mg/dL.
 - Dua jam sesudah makan (2 j PP) > 200 mg/dL.
 - Atau glukosa darah sewaktu / acak (GDS / A) > 200 mg/dL.

b. Kriteria DM tipe 2:⁶¹

Idealnya dengan penetapan kurva *C peptide*, namun hal tersebut tidak dapat dilakukan, sehingga untuk itu dipilih :

- Penderita DM riwayat berobat jalan cukup lama.
- Diketahui mempunyai respon terhadap obat hipoglikemik oral.
- Tidak jatuh dalam keadaan koma (ketoasidosis) tanpa pemberian insulin lebih dari 10 hari.

c. Kriteria DM tipe 2 regulasi jelek.

Kriteria untuk menentukan DM regulasi jelek, pemeriksaan HbA_{1c} dimana kadarnya > 8%. Sedangkan dengan memakai gula darah, dikatakan regulasi jelek bila kadar GDP > 140 mg/dL dan 2 j PP > 200 mg/dL atau gula darah rerata (GDR) > 170 mg/dL. Pemeriksaan GDP, 2 j PP dan GDR sedikitnya 1 kali/bulan untuk pemeriksaan selama 3 bulan berturut-turut.

$$\text{Gula darah rerata (GDR)} = \frac{\text{GDP} + 2 \text{ j PP}}{2}$$

d. Regulasi gula darah baik : HbA_{1c} < 6% , dengan memakai gula darah maka regulasi baik bila GDP < 110 mg/dL dan 2 j PP < 160 mg/dL atau gula darah rerata < 135 mg/dL. sedikitnya 1 kali/bulan untuk pemeriksaan selama 3 bulan berturut-turut.

- e. **Penyakit akut** : Penyakit yang timbulnya mendadak dan berlangsung dalam waktu singkat; yang dapat menyebabkan terjadinya hendaya fungsional atau diperlukan suatu perawatan dirumah sakit (misalnya : Diabetik koma, Infeksi, Demam.

- f. **Penyakit Hati kronik / Klinis Sirosis Hepatis** : Adanya keluhan yang sesuai dengan penyakit hati kronik, dan pada pemeriksaan di temukan stigmata penyakit hati kronik.

- g. **Penyakit Ginjal** : Adanya kelainan anatomis dan penurunan fungsi ginjal yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan Klinis, Laboratorik/kimia darah dan radiologik (USG, Renogram dan lain-lain).

- h. **Alkoholik** : Ketergantungan dengan hal –hal yang berkaitan dengan alkohol atau kebiasaan yang berhubungan dengan alkohol.

- i. **Diare kronik** : Diare yang berlangsung sekurang - kurangnya selama tiga minggu.

- j. **Penyakit kanker/keganasan** : Hal-hal yang berhubungan dengan neoplasma ganas baik neoplasma padat ataupun darah.

- k. **EKG iskemik** : Pemeriksaan EKG 12 sadapan (*lead*) ditemukannya

adanya Gelombang T terbalik (*inverted*), ST depresi > 1 mm. dengan atau tanpa gelombang T terbalik (*inverted*), Atau Adanya *Old Myocard Infarction* (OMI).

- i. **Retinopati DM** : Pemeriksaan yang dilakukan oleh seorang spesialis mata dengan menggunakan oftalmoskop, yang pada pemeriksaan funduskopi ditemukan gambaran retinopati diabetika *back ground, proliferaatif*.

- m. **NonDM/normal/sehat** : orang yang diketahui tidak sakit, tidak ada riwayat perawatan oleh sebab DM, Hipertensi, penyakit jantung dan penyakit kronik apapun, tidak ada riwayat keluarga DM, pada pemeriksaan fisik dan status mental /psikologik dalam batas normal.

- n. **Hipertensi** : Pengukuran tekanan darah dilakukan pada posisi duduk setelah Istirahat / rileks 5 menit, tekanan sistol ≥ 140 mmHg dan Diastol ≥ 90 mmHg.⁶²

III. I. Etik Penelitian

Subyek / responden yang diikutkan akan diberi penjelasan tentang tujuan dari penelitian, pemeriksaan yang akan dilakukan. Subyek / responden yang bersedia ikut dalam penelitian diminta untuk menanda tangani *informed consent* sebelum diikutkan dalam penelitian. Etik penelitian ini harus mendapat persetujuan (*ethical clearence*) oleh Panitia etik penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Univesitas Diponegoro.

BAB. IV

HASIL PENELITIAN

Dilakukan pemeriksaan pada 102 pasien yang terdiri dari 72 orang penderita DM tipe 2 dan 30 orang nonDM/normal/sehat. Pada penderita DM dilakukan pengelompokan berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah puasa dan 2 jam PP setiap bulan selama 3 bulan berturut-turut dan kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan HbA_{1C}. Berdasarkan gula darah puasa dan 2 jam PP maka didapat 36 orang regulasi baik dan 36 orang regulasi jelek. Dengan pemeriksaan HbA_{1C} terdapat 12 orang regulasi baik, 32 orang regulasi sedang dan 28 regulasi jelek. Pengelompokan regulasi DM berdasarkan HbA_{1C} selanjutnya dipakai untuk menilai umur, jenis kelamin, kadar Zn, Mg, IMT, gula darah sewaktu, lama DM. Lihat tabel 6 - 14.

Tabel 6. Rerata umur (tahun) nonDM dan penderita DM menurut nilai batas HbA_{1C}

Grup	N	Mean	SD	SE	95 pct C I for mean			Min	Max
<i>NonDM</i>	30	48.83	16.58	3.03	42.64	To	55.03	33	81
Baik	12	62.67	7.31	2.11	58.02	To	67.31	49	72
Sedang	32	58.31	6.52	1.54	55.18	To	61.44	39	73
Jelek	28	56.28	8.69	1.23	53.75	To	58.82	43	67

	<i>F ratio</i>	<i>p</i>
<i>Perbedaan antara kelompok DM dan nonDM</i>	: 6.0157	0.001
<i>Perbedaan diantara kelompok DM sendiri</i>	: 2.8945	0.062

Rerata (*mean*) umur penderita DM yang regulasinya baik, sedang dan jelek menurut batasan HbA_{1C} adalah berturut-turut 62.7, 58.3 dan 56.3 tahun. Nampak sekilas makin

tua umur penderita regulasinya lebih banyak yang baik, sedangkan rerata umur penderita nonDM/normal/sehat lebih muda lagi yaitu 48.8 tahun. Untuk perbedaan rerata umur antara penderita DM dan nonDM/normal/sehat secara statistik signifikan ($p=0.001$). Sedangkan perbedaan diantara kelompok DM tidak signifikan ($p=0.062$). Perbedaan rerata umur penderita DM hanya secara kebetulan. Khusus untuk perbedaan usia antara regulasi baik dan jelek lihat tabel 12.

Tabel 7. Distribusi Jenis kelamin (laki - laki / perempuan) penderita DM tipe 2 berdasarkan regulasi menurut HbA_{1c}

JENIS KELAMIN	REGULASI DM MENURUT HbA _{1c}						TOTAL	
	BAIK		SEDANG		JELEK			
Laki-laki	10	41.7%	7	29.2%	7	29.2%	24	100%
Perempuan	2	4.2%	25	52.1%	21	43.8%	48	100%
TOTAL	12	16.7%	32	44.4%	28	38.9%	72	100%

Chi square : 16.2625

p : 0.000

Diantara 48 penderita DM wanita, 52.1% regulasinya sedang dan 43.8% regulasinya jelek. Sedangkan diantara 24 penderita laki-laki 41.7% regulasinya baik. Lainnya tersebar sama pada regulasi sedang dan jelek. Pada tabel diatas tampak adanya hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan regulasi DM. Penderita DM pria kecenderungan regulasi baik lebih banyak dibandingkan penderita wanita. Sebaliknya regulasi sedang dan jelek pada penderita DM lebih banyak diderita oleh wanita ($p=0.000$).

Tabel 8. Rerata Kadar Zn ($\mu\text{g/dL}$) nonDM dan penderita DM menurut nilai batas HbA_{1c}.

Grup	N	Mean	SD	SE	95 pct CI for mean			Min	Max
						To			
NonDM	30	102.07	50.11	9.07	83.13	To	121.02	32.01	294.65
Baik	12	68.03	31.03	9.21	48.04	To	88.02	39.17	128.72
Sedang	32	63.02	24.07	4.08	54.01	To	72.03	33.28	122.46
Jelek	28	52.03	26.04	5.13	42.04	To	62.03	32.64	117.19

	<i>F rasio</i>	<i>p</i>
Perbedaan antara kelompok DM dan nonDM :	11.1595	0.000
Perbedaan diantara kelompok DM sendiri :	2.0622	0.135

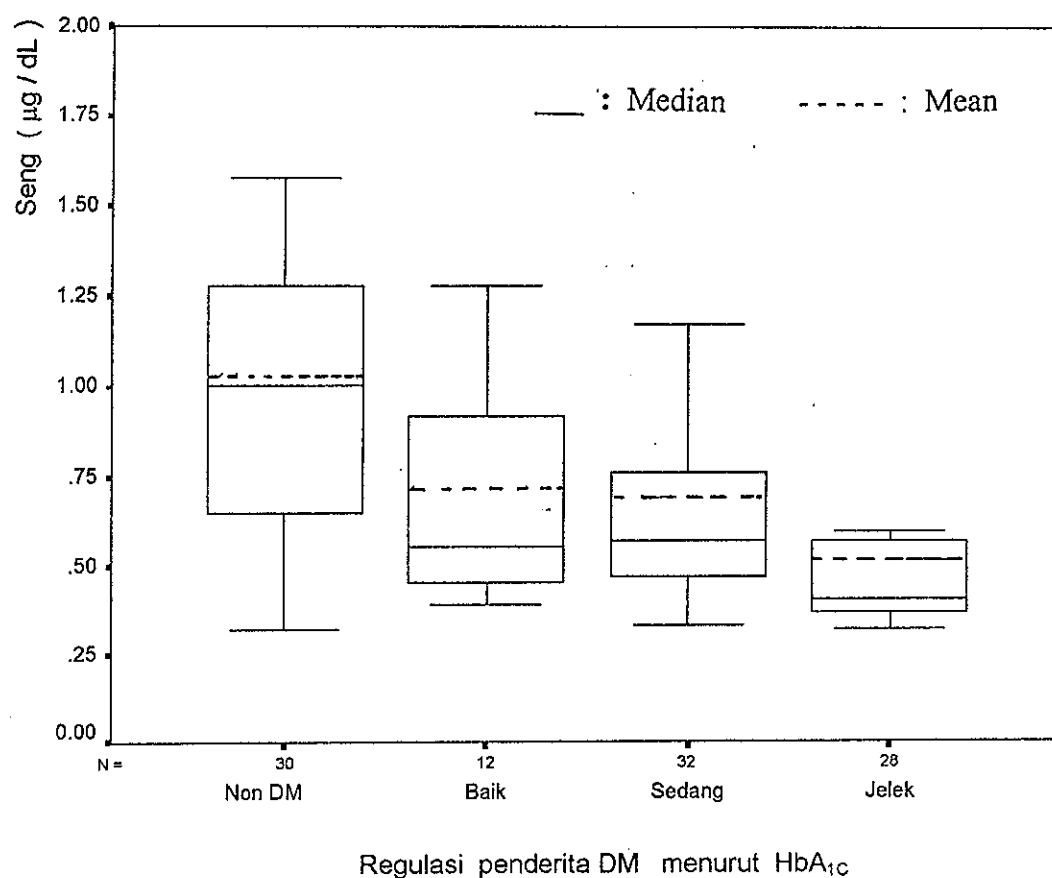
Rerata (*mean*) kadar Zn diantara penderita DM yang regulasinya baik, sedang, jelek dan nonDM/ normal/sehat berbeda secara signifikan ($p=0.000$). Namun demikian khusus untuk penderita DM, rerata kadar Zn tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan ($p=0.135$). Memang nampak sekilas penderita DM yang regulasinya baik kadar sengnya cenderung lebih tinggi dibanding yang regulasinya sedang atau jelek. Namun rerata tersebut masih jauh ($\pm 50\%$) dibawah non DM/normal/sehat.

Tabel 9. Rerata Kadar Mg (mmol/L) nonDM dan penderita DM menurut nilai Batas HbA_{1c}.

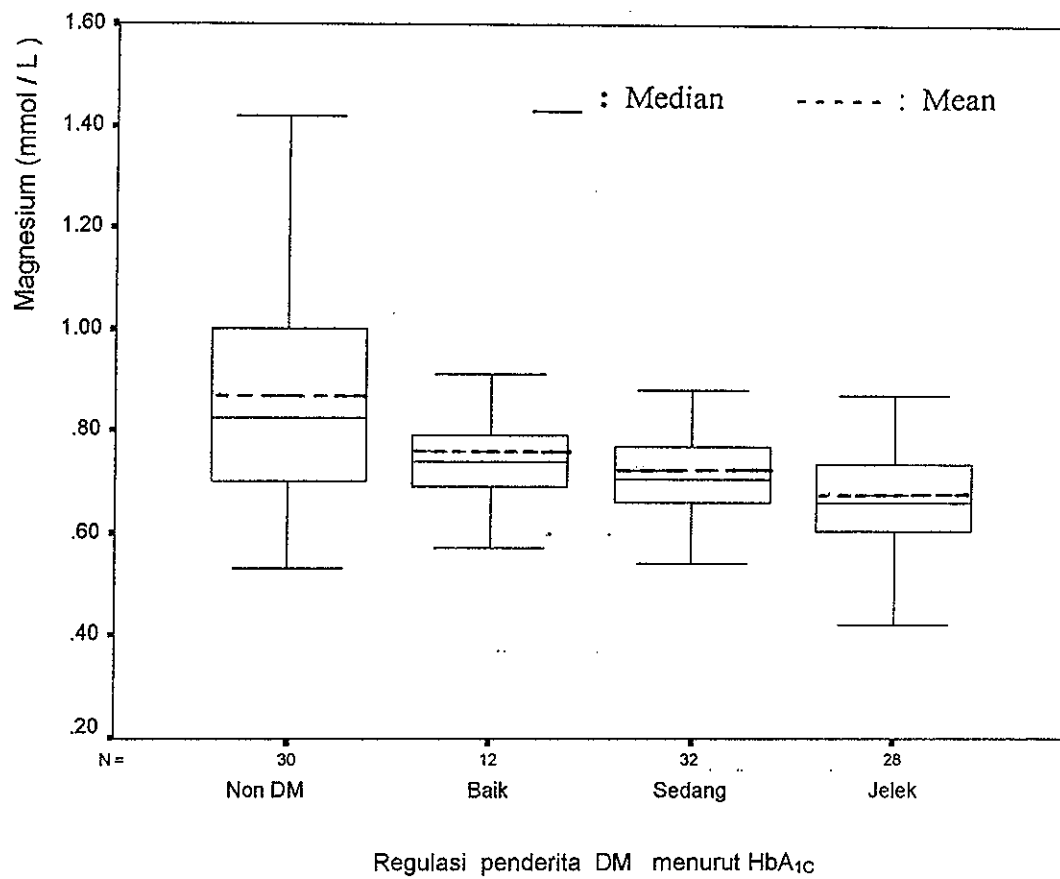
Grup	N	Mean	SD	SE	95 pct CI for mean			Min	Max
						To			
NonDM	30	0.86	0.23	0.04	0.78	To	0.95	0.53	1.42
Baik	12	0.73	0.11	0.03	0.66	To	0.80	0.52	0.91
Sedang	32	0.71	0.13	0.02	0.66	To	0.75	0.38	1.11
Jelek	28	0.66	0.12	0.02	"0.61"	To	0.70	0.42	0.87

	<i>F rasio</i>	<i>p</i>
Perbedaan antara kelompok DM dan nonDM :	8.7542	0.000
Perbedaan diantara kelompok DM sendiri :	1.9930	0.144

Tabel 9 tersebut diatas menunjukkan hal yang sama seperti tabel 8. Rerata kadar Mg penderita DM dengan berbagai tingkatan regulasi dengan nonDM/normal/sehat menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan ($p=0.000$). Sedangkan untuk penderita DM saja, maka baik bagi mereka yang regulasi DMnya baik, sedang dan jelek tidak menunjukkan perbedaan statistik yang bermakna secara signifikan ($p=0.144$), kadar Mg penderita DM regulasi baik lebih tinggi dibandingkan yang regulasinya sedang atau jelek.



Gambar 3. Kadar Zn pada berbagai regulasi penderita DM dan NonDM



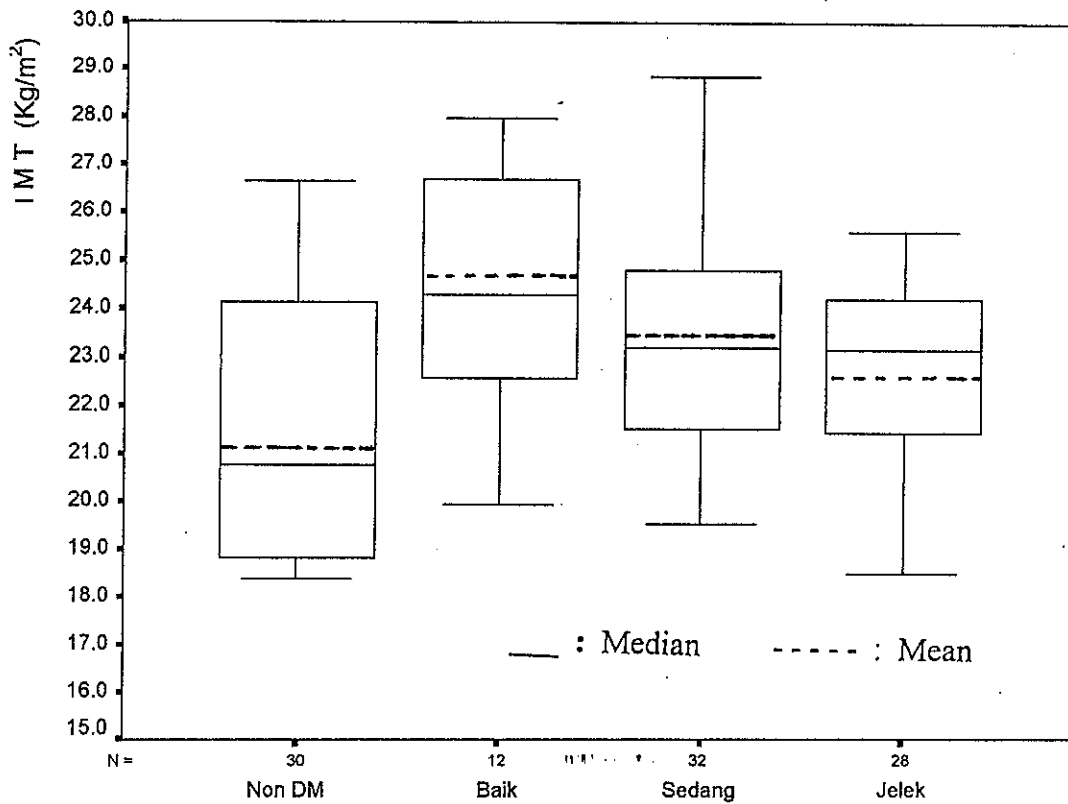
Gambar 4. Kadar Mg pada berbagai regulasi penderita DM dan NonDM

Tabel 10. Rerata IMT nonDM dan penderita DM Menurut Nilai Batas HbA_{1c}.

Grup	N	Mean	SD	SE	95 pct CI for mean			Min	Max
					To	To	To		
NonDM	30	21.27	3.39	3.39	20.01	To	22.54	18.4	26.7
Baik	12	24.54	2.53	0.73	22.83	To	26.15	19.9	28.0
Sedang	32	23.50	2.31	0.48	22.52	To	24.47	19.5	29.7
Jelek	28	22.79	2.69	0.43	21.89	To	23.68	18.5	29.0

	<i>F ratio</i>	<i>p</i>
Perbedaan antara kelompok DM dan nonDM :	5.1493	0.002
Perbedaan diantara kelompok DM sendiri :	2.0764	0.133

Apabila ditilik dari rerata IMT untuk keseluruhan sampel DM dan nonDM/normal/sehat, maka rerata IMT penderita DM yang regulasinya baik lebih tinggi dibanding yang regulasi sedang dan jelek bahkan nonDM/normal/sehat. Perbedaan tersebut secara statistik signifikan ($p=0.002$). Tes homogenitasnya menunjukkan homogen ($p=0.187$), namun perbedaan IMT untuk kelompok DM ternyata tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan ($p=0.133$). Sebagai pembandingan dapat dilihat pula tabel 12.



Regulasi penderita DM menurut HbA_{1c}

Gambar 5. Rerata IMT pada berbagai regulasi penderita DM dan Non DM

Tabel 11. Rerata lama sakit (tahun) Penderita DM Menurut Regulasi DM (HbA_{1c})

Grup	N	Mean	SD	SE	95 pct C I for mean		Min	Max
Baik	12	4.6	2.0	0.6	3.3	To 5.9	3	10
Sedang	32	8.0	4.3	0.8	6.4	To 9.5	4	22
Jelek	28	10.9	4.8	0.9	9.0	To 12.7	4	22

F rasio 9.7940

p : 0.000

Terdapat hubungan antara lamanya menderita DM dengan status regulasi gula darah, dimana makin lama menderita DM maka makin jelek status regulasinya ($p=0.000$).

Tabel 12. Perbandingan Umur, IMT, Zn, Mg, HbA_{1C}, Lama Sakit DM dan GDS pada penderita DM tipe 2 dengan Regulasi Baik dan Jelek.

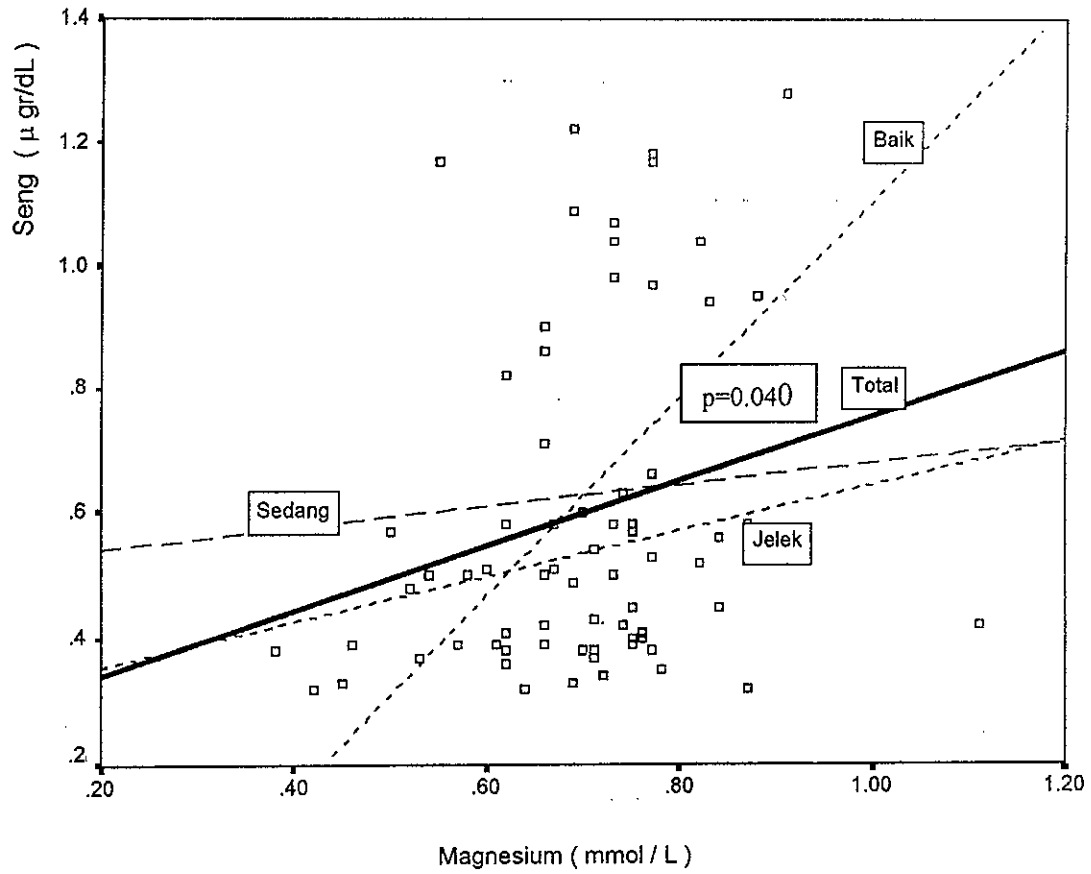
KARAKTERISTIK	R E G U L A S I						<i>p</i>
	B A I K (n = 12)			J E L E K (n = 28)			
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	
Umur (tahun)	62.67	7.31	2.11	56.28	6.52	1.23	0.009
IMT (kg/m ²)	24.54	2.53	0.73	22.79	2.69	0.43	0.039
Zn (µg/Dl)	68.03	31.03	9.21	52.03	26.04	5.13	0.096
Mg (mmol/L)	0.73	0.11	0.09	0.66	0.12	0.02	0.063
HbA _{1C} (%)	5.39	0.25	0.07	9.13	0.74	0.14	0.000
GDS (mg/dL)	97.08	21.22	6.15	341.7	145.20	27.44	0.000
Lama DM (tahun)	4.6	2.0	0.60	10.9	4.8	0.9	0.000

Diantara penderita DM yang regulasi gula darahnya baik dan jelek terdapat perbedaan faktor umur, IMT, HbA_{1C}, GDS dan lama sakit DM secara bermakna. Rerata umur penderita DM dengan regulasi jelek lebih muda umurnya dibandingkan dengan regulasi baik ($p=0.009$). Sedangkan rerata IMT nya juga lebih rendah dibanding yang regulasinya baik ($p=0.039$). Bila dibandingkan regulasi sedang maka perbedaannya menjadi tidak signifikan ($p=0.133$).

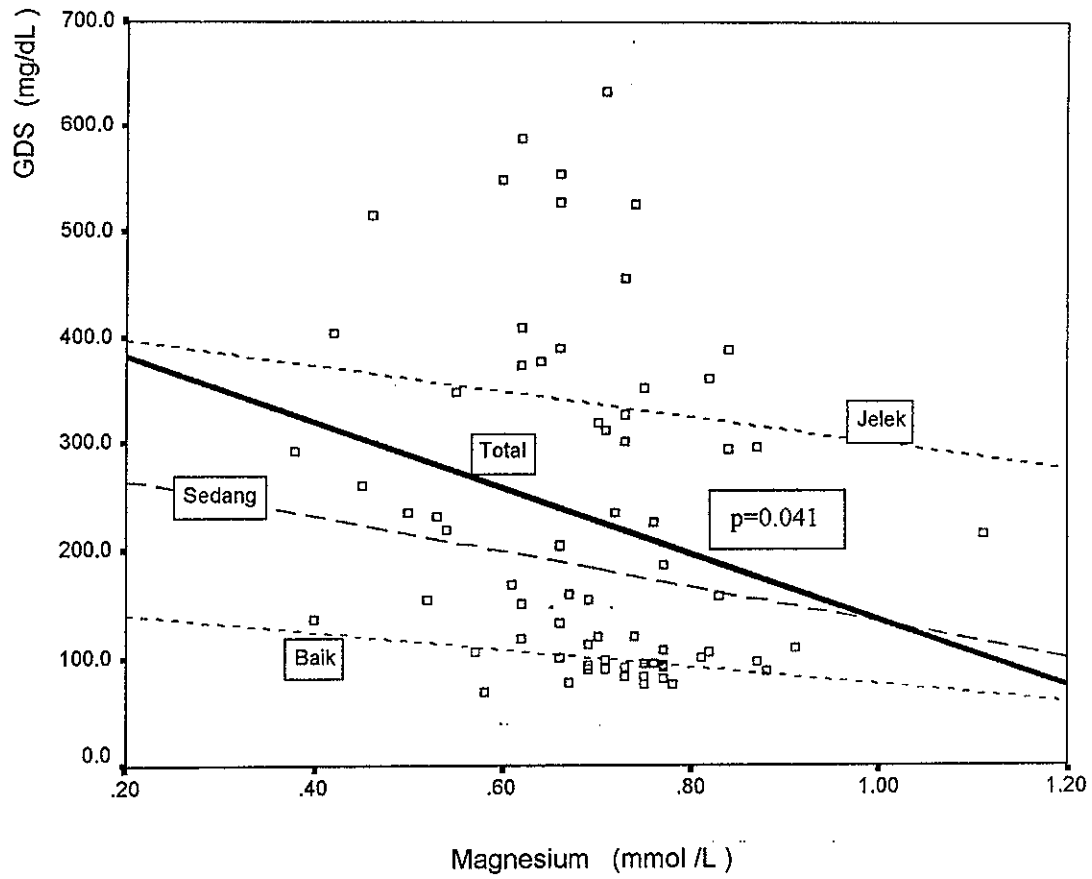
Tabel 13. Interkorelasi HbA_{1c}, Zn, Mg, GDS, IMT dan lama sakit DM pada penderita DM tipe 2 (n=72).

Korelasi	HbA _{1c}	Zn	Mg	GDS	IMT
HbA_{1c}	$r = 1.000$ P = .	$r = -.2102$ P = .076	$r = -.2127$ P = .073	$r = .5859$ P = .000	$r = -.2505$ P = .034
Zn	$r = -.2102$ P = .076	$r = 1.000$ P = .	$r = .2431$ P = .040	$r = -.1555$ P = .192	$r = .1761$ P = .139
Mg	$r = -.2127$ P = .073	$r = .2431$ P = .040	$R = 1.000$ P = .	$r = -.2418$ P = .041	$r = .0278$ P = .817
GDS	$r = .5859$ P = .000	$r = -.1555$ P = .192	$r = -.2418$ P = .041	$r = 1.000$ P = .	$r = -.2225$ P = .060
IMT	$r = -.2505$ P = .034	$r = .1761$ P = .139	$r = .0278$ P = .817	$r = -.2225$ P = .060	$r = 1.000$ P = .
Lama DM		$r = -.0871$ P = .467	$r = -.1027$ P = .390		

Kadar Mg serum penderita DM mempunyai korelasi positif / searah dengan kadar Zn serum ($r = 0.2431$, $p=0.040$), bila kadar Mg turun maka Zn juga ikut menurun. Sedangkan Kadar Mg serum mempunyai korelasi negatif / berlawanan dengan GDS ($r = -0.2418$, $p=0.041$), GDS meningkat maka, kadar Mg menurun.



Gambar 6. Korelasi kadar Zn dan Mg pada penderita DM



Gambar 7. Korelasi kadar GDS dan Mg pada penderita DM

Tabel 14. Hubungan antara pemeriksaan gula darah (mg/dL) dan HbA_{1C} (%)

Regulasi Menurut HbA _{1C}	Regulasi DM menurut Gula darah sewaktu (< 160, 160 - 199, > 200)						T o t a l	
	Baik		Sedang		Jelek			
Baik	12	100%	0	.0%	0	.0%	12	100%
Sedang	21	65.6%	2	6.3%	9	28.1%	32	100%
Jelek	3	10.7%	1	3.6%	24	85.7%	28	100%
T o t a l	36	50%	3	4.2%	33	45.8%	72	100%

Chi - Square : 34.4683

p : 0.000

Pemeriksaan GD I/II setiap sebulan selama 3 bulan berturut-turut didapat 36 orang regulasi baik, dengan pemeriksaan GDS didapat 36 orang dengan regulasi baik. Konfirmasi dengan HbA_{1C} hanya 12 (33.33%) orang regulasinya baik, 21 (65.6%) orang regulasi sedang dan 3 (10.7%) orang regulasi jelek. Sedangkan 36 orang regulasi jelek berdasarkan GD I/II dengan GDS didapat 12 orang regulasi sedang dan 24 orang dengan regulasi jelek. Konfirmasi dengan HbA_{1C} hanya 24 (85.7%) orang regulasinya jelek, sisanya masuk regulasi sedang. Perbedaan pengelompokan berdasarkan gula darah dan HbA_{1C} ini secara statistik sangat signifikan ($p=0.000$).

BAB V

PEMBAHASAN

Rentang usia Subyek pria dan wanita yang diperiksa antara 39 Sampai 73 tahun mengingat penderita DM tipe 2 umumnya terdapat pada rentang usia tersebut. Hasil penelitian pada kelompok dengan regulasi gula darah baik, sedang dan jelek menunjukkan adanya perbedaan usia (62.67 vs 58.31 vs 56.28 tahun), perbedaan tersebut terjadi secara kebetulan ($p=0.062$), namun perbedaan usia untuk regulasi gula darah baik dan jelek secara statistik signifikan ($p=0.009$). Sedangkan perbedaan jenis kelamin pada penelitian ini didapat adanya perbedaan yang signifikan ($p=0.000$) dimana kelompok regulasi baik lebih banyak didominasi oleh laki-laki, sedangkan regulasi jelek lebih banyak oleh wanita. Kemungkinan perbedaan ini karena peranan wanita dalam perencanaan diet dalam keluarga di Indonesia sangat besar dan sangat mungkin mereka juga merupakan edukator yang baik. Penelitian Casele dkk.⁶³ mendapatkan bahwa banyak wanita hamil yang menjelang hamil (prakonsepsi) masih dengan kontrol hiperglikemia yang suboptimal; hal ini disebabkan oleh kurangnya informasi yang diberikan, perilaku (motivasi) yang kurang dan hambatan dalam mendapatkan akses pelayanan. Sejauh yang penulis ketahui hingga saat ini belum ada penelitian untuk melihat pengaruh jenis kelamin terhadap regulasi DM, sehingga perlu adanya penelitian untuk mengevaluasinya. Sturniollo⁶⁴ Mendapatkan penurunan kadar Zn serum pada usia lanjut. Penurunan tersebut dapat mencapai 20%, nilai ini diperoleh dengan membandingkan kadar Zn serum 15 subyek rerata usia 82 tahun terhadap 15 subyek dengan rerata usia 30 tahun. Hal ini juga terlihat pada kelompok yang kami teliti dengan

membandingkan 28 orang nonDM/normal/sehat rerata usia 40.36 tahun dan 8 orang nonDM dengan rerata usia 72.13 tahun dimana terdapat penurunan kadar Zn serum sebanyak 43.71%.

Penelitian ini menunjukkan bahwa penderita DM di Indonesia, khususnya di Semarang menunjukkan adanya perubahan status mineral Zn dan Mg. Rendahnya kadar Zn pada penderita DM sesuai dengan penelitian lain seperti Zargar dkk, William dkk. dan Chen dkk. Sedangkan untuk Mg sesuai dengan penelitian Mather dkk Mc Nair dkk. Corica dkk. Fujii dkk, Toisello. Batas minimum Zn serum yang digunakan dalam penelitian ini 70 µg/dL, maka akan terdapat 57/72 (71.10%) orang yang mengalami defisiensi Zn pada DM, sedangkan pada nonDM/normal/sehat 10/30 (30.03%). Batas minimum untuk Mg yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0.70 mmol/L maka akan terdapat 32/72 (44.40%) orang yang mengalami defisiensi Mg, sedang nonDM/normal/sehat 7/30 (28.33%).

Rerata kadar Zn dari kelompok penderita DM dengan regulasi baik, sedang dan jelek (68.03 vs 63.02 vs 52.23 µg/dL), lebih rendah dari rerata kadar Zn pada kelompok nonDM/normal/sehat (102.07 µg/dL). Perbedaan ini secara statistik signifikan ($p=0.000$), hipotesa adanya kadar Zn serum yang rendah pada penderita DM dapat diterima. Sedangkan diantara kelompok DM perbedaan ini tidak signifikan ($p=0.096$). Hipotesa bahwa penderita DM dengan regulasi jelek mengalami penurunan kadar Zn serum yang lebih besar dari DM dengan regulasi baik ditolak.

Pada penelitian ini rerata kadar Zn serum pada kelompok DM menunjukkan penurunan sebesar 40% dari nilai normal. Hasil tersebut banyak berbeda dengan penelitian William dkk.⁵ yang menyebutkan pada kelompok DM baik tipe 1 maupun 2

terdapat penurunan kadar Zn serum sebanyak 17%, sedangkan Isbir dkk⁶⁵ menyebutkan adanya penurunan kadar Zn serum pada penderita DM tipe 2 sebesar 19.2%. Sedang hubungan antara lama menderita DM dengan kadar Zn serum pada penelitian ini tidak terbukti.

Kecenderungan yang sama juga di jumpai dengan kadar Mg serum, dimana kelompok penderita DM dengan regulasi baik, sedang dan jelek (0.73 vs 0.71 vs 0.66 mmol/L), lebih rendah dari rerata kadar Mg pada orang nonDM/normal/sehat (0.86 mmol/L) perbedaan ini secara statistik sangat signifikan ($p= 0.000$), sedang diantara kelompok DM perbedaan ini secara statistik tidak signifikan ($p=0.063$). Penelitian yang dilakukan oleh Edwald (dikutip dari 16) menunjukkan adanya hubungan antara lamanya menderita DM dengan kadar Mg serum, pada penelitian kami adanya hubungan tersebut tidak dapat dibuktikan. Hipotesa rendahnya kadar Mg serum berkaitan lamanya menderita DM ditolak.

Rerata kadar Zn penderita DM dengan regulasi baik 68.03 $\mu\text{g/dL}$, rerata tersebut dibawah batas normal, terdapat 4 penderita (4/12) yang menunjukkan kadar Zn diatas nilai normal, sedangkan rerata Mg pada DM dengan regulasi baik 0.73 mmol/L masih dalam batas normal tetapi terdapat 3 (3/12) penderita yang menunjukkan kadar Mg yang lebih rendah dari nilai normal. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan walaupun DM sudah terkontrol (regulasi baik) kadar Zn dan Mg tidak segera normal kembali. Rendahnya kadar Zn dan Mg tergantung pada rendahnya kadar Zn dan Mg serum sebelumnya, sehingga agar kadar Zn dan Mg serum kembali normal perlu waktu yang lama. Keadaan ini mendukung perlunya pemeriksaan rutin kadar Zn dan Mg serum pada penderita DM tipe 2 untuk menentukan suplementasi Zn dan Mg.

Penelitian secara *cross sectional* yang dilakukan oleh Zhang dkk.⁵⁴ tidak menunjukkan adanya hubungan antara kadar Zn serum dan diet Zn. Penelitian yang dilakukan oleh Gibson dkk.⁶⁶ menunjukkan bahwa defisiensi Zn sering disebabkan oleh *intake* (masukan) yang rendah akibat Zn dalam diet tidak dapat diabsorpsi dengan baik (rasio phytate – zinc molar > 15). Makanan yang tinggi serat menghambat absorpsi Zn dalam usus. Pada penelitian ini tidak dilakukan analisa makanan, sehingga tidak dapat dipastikan penyebab kadar Zn yang rendah. Hal ini berlaku pula untuk Mg, penelitian Kao dkk.²¹ tidak ditemukan adanya hubungan antara diet dengan kadar Mg serum. Diketahui pula homeostatis Mg pada manusia dipengaruhi kadar insulin dalam darah, penelitian yang dilakukan oleh Alzida dkk.¹⁹ menunjukkan bahwa pada penderita dengan resistensi insulin, kemampuan insulin dalam menstimulasi *uptake*/ambilan Mg terganggu, pada penelitian ini untuk mengetahui adanya resistensi insulin tidak dilakukan.

Roffi dkk.¹⁰ dan Elin dkk.⁶⁷ menyatakan bahwa rendahnya kadar Mg pada penderita DM lebih banyak diakibatkan oleh peningkatan ekskresi melalui urin, sekunder akibat glukosuria kronik. Glukosa sebagaimana osmotik *agents* yang lain, mungkin akan menghambat absorpsi Mg pada tubulus ginjal yang selanjutnya akan meningkatkan ekskresinya. Hal yang sama, penyebab rendahnya kadar Zn pada penderita DM terutama oleh adanya diuresis osmotik,^{6,12,18} pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran ekskresi Zn dan Mg melalui urin karena kesulitan pengumpulan urin 24 jam.

Kadar Mg penderita DM mempunyai hubungan searah dengan kadar Zn akan tetapi mempunyai hubungan timbal balik dengan GDS. Hal yang sama juga dijumpai pada penelitian Marhter dkk.¹⁷ Sedangkan dengan HbA_{1C} tidak didapat adanya korelasi. Hal ini membuktikan tingginya kadar glukosa sesaat dapat mempengaruhi kadar Mg.

Penelitian Kao dkk²¹ (*ARIC study*) menunjukkan adanya hubungan antara kejadian DM tipe 2 dengan rendahnya kadar Mg serum pada kelompok kulit putih.

Rerata IMT pada penderita DM lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal dan perbedaan ini secara statistik signifikan ($p=0.002$), sesuai dengan penelitian yang dilakukan Stevens dkk.³⁵ bahwa IMT antara 19 - 22 kg/m² mempunyai risiko kardiovaskuler yang paling minimal. Pada penelitian ini IMT orang nonDM/normal/sehat 21.27 kg/m² sedangkan DM tipe 2 dengan regulasi baik 24.54 kg/m² ($p=0.002$). Penelitian Chen dkk⁶ menunjukkan bahwa penderita DM obes mempunyai kadar Zn dan Mg yang lebih rendah dibandingkan dengan DM nonobes. Pada penelitian kami tidak ditemukan adanya hubungan antara Zn dan Mg serum dengan IMT.

Meskipun adanya hubungan yang searah antara kadar gula darah sewaktu dengan HbA_{1C} ($p=0.000$), tetapi pada penelitian ini didapat bahwa penentuan regulasi baik seharusnya menggunakan HbA_{1C} dari pada gula darah.

Pada penelitian ini didapat adanya hubungan timbal balik antara kadar HbA_{1C} dengan IMT, IMT meningkat kadar HbA_{1C} turun ($p=0.034$).

Penelitian yang dilakukan oleh Nathan dkk.⁶⁸ dan laporan DCCT⁴⁶ menunjukkan bahwa pengendalian gula darah secara ketat dapat menurunkan risiko komplikasi mikroangiopati, hal ini sesuai dengan penelitian kami yang menunjukkan adanya hubungan antara komplikasi retinopati diabetika dengan HbA_{1C} dan secara statistik signifikan ($p=0.039$). Sedang hubungannya dengan penyakit jantung koroner / iskemik berdasarkan EKG tidak didapat ($p=0.121$) hal ini sesuai dengan penelitian oleh UKPDS.⁴⁷ Untuk menurunkan risiko makroangiopati diperlukan pula pengendalian hipertensi, dislipidemia, merokok.⁶⁹ Pada penelitian kami ini didapat

35/72 (48.61%) orang yang menderita hipertensi. Terapi hipertensi memberikan hasil optimal pada penderita diabetes bila dimulai pada tekanan darah sistol 130 –140 mmHg dan diastol 80 – 90 mmHg.⁶⁹

Kadar Zn serum yang rendah pada penderita diabetes merugikan, karena dapat berpengaruh terhadap kerja insulin dan dapat pula menghambat proses penyembuhan luka yang merupakan masalah pada penderita diabetes. Oleh karena itu perlu dipertimbangkan pemberian suplementasi Zn pada DM tipe 2. Pemberian suplementasi Zn dengan ekstrak prostat *bovine* (20 mg Pro-Z) tiga kali sehari pada penderita DM tipe 2 telah diteliti oleh Song MK dkk⁷⁰ pemberian tersebut ternyata dapat meningkatkan kadar Zn dan terjadi penurunan dari nilai gula darah puasa dan HbA_{1C}. akan tetapi tidak disebut setara dengan berapa dosis Zn yang sintetik. Penelitian Niewoehner dkk¹⁸ dengan pemberian seng sulfat 220 mg tiga kali perhari selama 6 – 8 minggu dapat meningkatkan kadar Zn sampai normal. Keadaan ini menunjukkan bahwa penderita diabetes dengan kadar Zn serum dibawah normal perlu diberi suplementasi tablet Zn dan secara rutin dievaluasi kadar Zn serumnya.

Hal yang sama juga berlaku untuk Mg dimana kadar Mg serum dibawah normal dapat memperberat penyakit jantung iskemik, retinopati, hipertensi dan gangguan toleransi glukosa. Penelitian Eibl NL dkk⁵⁶ untuk suplementasi Mg dengan Mg sitrat 30 mmol/hari selama 3 bulan, dapat mengoreksi hipomagnesemia, sekaligus dapat memperbaiki profil metabolik gula darah, HbA_{1C}, kolesterol dan hipertensi. Tossielo⁹ menganjurkan suplementasi dengan menggunakan Mg chloride; obat antasida yang mengandung Mg dapat merupakan pilihan untuk mengorekksi hipomagnesemia dengan dosis 100–600 mg/hari, tetapi tidak disebutkan berapa lama suplementasi ini dilakukan.

Keadaan ini juga menunjukkan bahwa penderita diabetes dengan kadar Mg serum dibawah normal perlu diberi suplementasi tablet Mg dan secara rutin dievaluasi kadar Mg serumnya.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI. A. KESIMPULAN

1. DM tipe 2 mempunyai kadar Zn dan Mg serum lebih rendah secara signifikan dari pada orang normal.
2. Pada kelompok DM tipe 2 regulasi jelek kadar Zn dan Mg serum lebih rendah dibandingkan kadar Zn dan Mg serum kelompok DM regulasi baik.
3. Terdapat korelasi positif/ searah antara kadar Mg serum dengan Zn serum.
4. Terdapat korelasi negatif / tidak searah antara kadar Mg serum dengan gula darah sewaktu.
5. Tidak ada korelasi antara kadar Zn dan Mg serum dengan lamanya menderita diabetes
6. Lama menderita diabetes mempunyai pengaruh dengan status regulasi gula darah, makin lama menderita diabetes makin jelek regulasi gula darahnya.

VI. B. SARAN

1. Pemeriksaan kadar Zn dan Mg serum dianjurkan sebagai pemeriksaan rutin.
2. Pada penderita DM tipe 2 dengan kadar Zn dan Mg serum yang rendah dianjurkan untuk suplementasi Zn dan Mg dengan dosis yang sesuai.
3. Perlu dilakukan penelitian, pengaruh dan lama suplementasi Zn dan Mg terhadap status mineral Zn dan Mg pada penderita DM tipe 2.
4. Perlu adanya penelitian untuk menilai *intake* / masukan Zn dan Mg pada penderita DM tipe 2.

VII. DAFTAR PUSTAKA

1. Slamet Suyono. Masalah diabetes di Indonesia. Dalam : Sjaifoellah Noer, Sarwono Waspaji, Muin Rahman, dkk (ed). *Buku Ajar Ilmu penyakit dalam Jilid 1 edisi ketiga*. Jakarta. Balai penerbit FKUI. 1996: 571-85.
2. PERKENI. Konsensus pengelolaan diabetes melitus di Indonesia. 1993 dan 1998.
3. Oemardani M, Sarwono W, Pradana S, etal. The prevalence of diabetes mellitus in Kayu putih. Jakarta. In : *Book of abstracts : Emerging trends in endocrinology*. 1995 : 01-01.
4. Yao LB. The epidemiology of diabetes mellitus. *Asia Pasific Journal of Clinic nutrition*. 1995; 4: 326 (abstract).
5. Williams NR, Jayshri RW, West JA, etal. Plasma granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patient with diabetes mellitus. *Analyst*. 1995; 120: 887-90.
6. Chen MD, Lin PY, Tsou CT, etal. Selected metal status in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Biol. trace elem. res*. 1995; 50: 119-24.
7. Corica F, Ientile R, Allegra A, etal. Magnesium level in plasma, erithrocyte, and platelet in hypertensive and normotensive patient with type II diabetes mellitus. *Biol Trace elem Res*. 1996; 51(1):13-21.
8. Heick NB, Scott MD, Rowe J. Zinc suplementatioan attenuates insulin secretory Activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes* 1985; 34: 179-84.
9. Tosiello L. Hypomagnesaemia and diabetes mellitus. *Ach. Intern. Med*. 1996; 156(11): 1143-8.
10. Roffi M, Kanaka C, Mullis PE etal. Hypermagnesiumuria in children with newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1994; 14: 201-206.
11. Port P, Lifshits F, Irene L, etal. Magnesium metabolism in experimental diabetes mellitus. *Diabetes*. 1977; 26: 882-6.
12. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, etal. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J med*. 1983; 75:273-7.

13. Moradian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45: 877-95.
14. Walter RM, Uriu-Hare JY, Olien KL, et al. Copper, Zinc, Manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 1991; 14: 1050-6.
15. Ruz M, Cavan KR, Bettger W J, et al. Development of a model for the study of mild zinc deficiency in humans and evaluation of some biochemical and functional indices of zinc status. *Am J Clin Nutr.* 1991, 53:1295-303.
16. Moradian AD, Faila M, Hoogwerf B, et al. Selected vitamin and minerals in diabetes. *Diabetes care.* 1994; 17: 464-79.
17. De Valk B, Marx JM. Iron, Atherosclerosis and ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1542-8.
18. Niewoehher CB, Allen JI, Boosalis M, et al. The role of zinc supplementation in type II diabetes mellitus. *Am J Med.* 1986; 81: 63-8.
19. Alzaid AA, Dinnen SF, Moyer TP, et al. Effects of insulin on plasma magnesium in noninsulin dependent diabetes mellitus : evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol metab.* 1995; 80: 1376-81.
20. Grifo G, Presti RL, Montana M, et al. Plasma, eritrocyte and platelet magnesium content in essential hypertension, diabetes mellitus without and with macrovascular complication and vascular atherosclerosis. *Recenti Progressi in Medicina.* 1995; 86: 431-6.
21. Kao L WH, Folsom AR, Nieto JF, et al. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus. The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2151-59.
22. Eisenberg MJ, Calif SF. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J.* 1992; 124(2): 544-9.
23. Singh RB, Niaz MA, Reestogi SS, et al. Current zinc intake & risk of diabetes and coronary artery disease and factor associated with insulin. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(6): 564-70 (abstract).

24. Levine AS, Mc Clain CJ, Handwerger, etal. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocin induced diabetic mice. *Am J Clin Nutr.* 1983; 37: 382-6.
25. Moradian AD, Norman DC, Morley JE. The effect of zinc status on the immune function of diabetic rats. *Diabetologia.* 1988; 31: 703-7.
26. Yajnik CS, Smith RF, Hockaday TDR, etal. Fasting plasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. *Br Med J.* 1984; 288: 1032-34.
27. Standstead HH, Henriksen LK, Gregger JL etal. Zinc nutriture in elderly in relation to taste acuity, immune response, and wound healing. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 1046-59.
28. Blazsek I, Mathe G. Zinc and immunity. *Biomedicine and pharmacotherapy.* 1984; 38:187-93.
29. Muchova J, Liptokova A, Orzaghova Z, etal. Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Medicine.* 1999; 16: 74-8.
30. Hendrick DG, Mahoney AW. Glucose tolerance in zinc deficient rats. *J Nutr.* 1992; 102:1079-84.
31. Mc Keige PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in south Asians. *Lancet.* 1991; 337: 382-6.
32. Bray GA. Obesity. In : Brown ML (ed). *Present knowledge in Nutrition.* Washington, D.C. ILSI press. 1990; 23-38.
33. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Leonetti DL, etal. Metabolic and adipose risk factors for NIDDM and coronary disease in third generation Japanese American men and women with impaired glucose tolerance. *Diabetologia.* 1994; 37: 524-32.
34. Oesman A, Khalid BAK. Bodycomposition in pathogenesis and management of diabetes: a Malaysian perspective. *Asia Pasific J Clin Nutr.* 1994; 3: 33-9.
35. Steven J, Cai J, Panuk ER, etal. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1-7.

36. Kraus RM, Eckel RH. The Obesity problem. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1158.
37. Zimmet PZ, Alberti KGM. The changing face of macrovascular disease in non insulin dependent diabetes melitus: An epidemic in progress. *Lancet.* 1997; 350: si2-si5.
38. Kuzuya T. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Asian Med J.* 1997; 40(6): 271-7.
39. Unger RH, Foster DW. Diabetes Melitus. Dalam: Wilson JD, Foster DW (eds) *Williams Textbook of endocrinology 8th.* Philadelphia. WB Saunders. 1992; 1255-333.
40. Alwi Shahab. Perjalanan penyakit diabetes melitus tak tergantung insulin (DMTTI). *Medika.* 1997; 23(4): 296-8.
41. Olesfsky JM, Nolan JJ. Insulin resistance and noninsulin dependent diabetes mellitus: Cellular and molecular mechanism. *Am J Clin. Nutr.* 1995; 61: 980S-6S.
42. Quesenberry CP, Caan B, Jacobson A. Obesity, health services, and health cost among members of health maintenance Organization. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 466-72.
43. Helmirch SP, Ragland DR, Leung RW, etal. Physical activity and reduced occurrence of non insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 1991; 325: 147-52.
44. Manson JE, Rim EB, Stamfer NJ, etal. Physical activity and incidence of non insulin dependent diabetes in women. *Lancet.* 1991; 338: 774-78.
45. Darmono. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. Dalam : Sjaifoellah Noer, Sarwono Waspaji, Muin Rahman (eds) *Buku Ajar Ilmu penyakit dalam Jilid I edisi ketiga.* Jakarta. Balai penerbit FKUI. 1996: 590-6.
46. Diabetes Control and Complication Trial(DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progession of long term complication in insulin dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-84.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

- complication in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
48. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J*. 1998; 317: 703-13.
 49. Mills CF. Zinc in human biology. London. Springer-Verlag. 1989; 337-49.
 50. Sandstrom B. Zinc. Dalam: Garrow JS, James WPT (eds) *Human Nutrition and dietetics*, 9th ed. London. Churchill Livingstone. 1993; 188-93.
 51. Cousins RJ, Hempe JM. Zinc. Dalam: Brown ML (ed). *Present knowledge in Nutrition* 6th ed. Washington, D.C. ILSI press. 1996; 251-67.
 52. Gibson RS. Assessment of trace element status. In : *Principal of nutritional assessment*. Oxford. Oxford University Press. 1990; 542-53.
 53. King JC. Assesment of zinc status. *J. Nutr.* 1990; 120: 1474-9.
 54. Zhang S, Parpia B, Wang G, etal. Assesment of zinc nutritional status in rural China. *Asia Pasific J Clin Nutr.* 1996; 5(3): 191-5.
 55. Watts DL. Trace elements and other essential nutrients: Clinical aplication of tissue mineral analysis 2nd . Dallas. Writer's B-L-O-C-K. 1997; 66-75, 95 -103.
 56. Eibl NL, Schanck CJ, Nowak HR, etal. Hypomagnesemia in type II Diabetes : effect of a 3 - month replacement therapy. *Diabetes care*. 1995; 18(2): 188-92.
 57. Shils MS. Magnesium. Dalam: Brown ML (ed). *Present knowledge in Nutrition* 6th ed. Washington, D.C. ILSI press. 1996; 252-32.
 58. Zarghar AH, Shah NA, Masoodi SR, etal. Cooper, zinc and magnesium level in non insulin dependent diabetes mellitus. *Post grad Med J*. 1998; 74(87): 665-8 (abstarct).
 59. Zonszein J, Sonnenblick EH. Endocrine diseases and the cardiovascular systim. Dalam: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds) *The Heart* 9th ed. New York. Mc Graw-Hill. 1998; 2117-42.
 60. Alfrey AC. Normal and abnormal magnesium metabolism. Dalam: Schrier RW (ed) *renal and electrolyte disorder*, 4th ed. Boston. Little Brown and Company. 1992; 371-404.

61. Askandar Tjokroprawiro. Efek Pravastatin dan Gemfibroszil pada DM regulasi jelek dengan Hiperlipidemia Tipe IIA atau IIB ("Randomized, Open Clinical Trial"). *Medika*. 1996; XII(9): 707-12.
62. National Institutes of Health. *The sixth report of the Joint National Committee on prevention detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. 1997.
63. Casele HL, Laffer SA. Factor influencing preconception control of glycemia in diabetes women. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1321-4.
64. Sturniolo W. Zinc metabolism and immune function in healthy elderly people. *Am J Clin Nutr*. 1994; 13: 280-5.
65. Isbir T, Tamer L, Taylor, et al. Zinc, copper, and magnesium status in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1994; 26: 41-5.
66. Gibson RS, Huddle JM. Suboptimal zinc status in pregnant Malawian women: Its association with low intake of poorly available zinc, frequent reproductive cycling and malaria. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 702-9.
67. Elin R, Giles TB, Gupta R, et al. Magnesium supplementation in the treatment of diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19 (suppl): s93-s95.
68. Nathan DM, Singer DF, Godine JE, et al. Retinopathy in older type II diabetes: Association with glucose tolerance. *Diabetes*. 1988; 35: 797-801.
69. Ibrahim HAA, Vora JP. Hypertension in diabetes: A good opportunity to practise evidence-based medicine? A commentary on the UKDPS. *J Human Hyperten*. 1998; 13: 221-31.
70. Song MK, Rosenthal MG, Naliboff K, et al. Effect of bovine prostatic powder on zinc, glucose and insulin metabolism in old patient with non insulin dependent Diabetes mellitus. *Metabolism*. 1998; 47(1): 39-43 (abstract).
71. Fletcher RH, Wagner EH, Fletcher SW. *Sari epidemiologi klinik edisi kedua*. Yogyakarta. Gajah Mada University Press. 1992.
72. Arjatmo Tjokronegoro, Sumedi Sudarso. *Metodologi penelitian bidang kedokteran, cetakan ketiga*. Jakarta. Balai penerbit FKUI. 1985.

73. Sanches FS, Baltazar JC, Agbayani BF. *Research methods in Health and Medicine: Volume II Hospital – Based research*. Manila. Philipine Council for Health research and Development Departement of science and Technology. 1990.
74. Samsubar Saleh. *Statistik deskriptif: teori dan soal-soal*. Yogyakarta. Penerbit AMP YKPN. 1990.
75. Sudigdo Sastroasmoro, Sofyan Ismail. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta. Binapura Aksara. 1995.
76. Ahmad Watik P. *Dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan*. Jakarta. Rajawali. 1986.
77. Soekidjo Notoatmodjo. *Metodologi penelitian Kesehatan*. Jakarta. Rineka cipta. 1993.
78. Sutrisno Hadi. *Statistik jilid 3*. Yogyakarta. Andi offset. 1995.