

UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH PEMBERIAN FRUKTOOLIGOSAKARIDA TERHADAP
KADAR HORMON *GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1* DAN GLUKOSA
DARAH DUA JAM POSPRANDIAL PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2**

TESIS

Oleh:

Nurul Ratna Mutu Manikam

0806419876

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM STUDI ILMU GIZI
KEKHUSUSAN ILMU GIZI KLINIK
JAKARTA
OKTOBER 2010

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun rujukan
telah saya nyatakan dengan benar**

Nama : Nurul Ratna Mutu Manikam

NPM : 0806419876

Tanda tangan:



Tanggal : 28 Oktober 2010

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Nurul Ratna Mutu Manikam
NPM : 0806419876
Program Studi : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Judul Tesis : Pengaruh pemberian fruktooligosakarida terhadap kadar hormon *glucagon-like peptide-1* dan glukosa darah posprandial pasien diabetes melitus tipe 2

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister pada Kekhususan Ilmu Gizi Klinik, Program Studi Ilmu Gizi, Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I	: dr. Savitri Sayogo, SpGK	(.....)
Pembimbing II	: dr. Em Yunir, SpPD-KEMD	(.....)
Penguji	: Drs. Yulhasri, MS	(.....)
Penguji	: Ambar Roestam, SKM, MOH	(.....)
Penguji	: dr. Suharko Soebardi, SpPD	(.....)
Penguji	: dr. Inge Permadhi, MS, SpGK	(.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 28 Oktober 2010

KATA PENGANTAR

Rasa syukur dan terima kasih kepada Allah swt atas berkat dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat untuk meraih gelar Magister Ilmu Gizi.

Penelitian ini merupakan *pre-post test design* mengenai pengaruh pemberian minuman yang diperkaya dengan fruktooligosakarida pada pasien diabetes melitus tipe 2, yang dilakukan di poliklinik metabolik endokrin RSCM dan Klinik Dokter Keluarga Kayu Putih, Jakarta.

Ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya penulis berikan kepada dr.Savitri Sayogo, SpGK selaku Pembimbing I, karena selesainya penyusunan tesis ini tidak lepas dari bimbingan, perhatian dan dukungan beliau. Berkat kesabaran beliau maka penulis mendapat banyak masukan sejak awal seminar tinjauan pustaka hingga selesainya penyusunan tesis ini.

Disamping itu saya juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Em Yunir, SpPD KEMD selaku Pembimbing II, terima kasih sebesar-besarnya karena selalu dapat meluangkan waktu untuk membimbing penulis. Bahkan pada saat penulis masih mengambil data di lapangan, beliau masih menyempatkan datang dan memberikan masukan.
2. dr. Victor Tambunan, MS, SpGK selaku Ketua Departemen Ilmu Gizi, dr. Lanny Lestiani, MSc, SpGK selaku Ketua Program Studi Ilmu Gizi, dr.Diana Sunardi, M.Gizi selaku ketua kekhurusan Ilmu Gizi Klinik, dan seluruh staf pengajar yang telah memberikan dukungan dan bimbingan selama menjalani pendidikan.
3. Ibu Ambar Roestam dan dr. Joedo atas perhatian, bantuan, masukan, dan dukungannya, yang banyak membantu kepengurusan ujian saat penulis hendak mengambil data di Kayu Putih.
4. dr. Dewi Friska, SpOK selaku Kepala Klinik Dokter Keluarga FK UI, dan dr.Delia Krisnawaty yang banyak membantu selama pengumpulan data, sehingga penulis mendapat subyek penelitian dan diberikan kesempatan ikut berpartisipasi melakukan kegiatan ilmiah di Kayu Putih.

5. Seluruh subyek penelitian atas kesediaannya meluangkan waktu untuk mengikuti semua rangkaian kegiatan penelitian.
6. Seluruh staf, karyawan Departemen Ilmu Gizi dan Klinik Dokter Keluarga, petugas laboratorium, serta seluruh pihak yang membantu proses dalam pengumpulan data, terutama kepada mbak Himelda dan mbak Humairoh.
7. Sahabat setia peserta program S2 Gizi Klinik angkatan 2008 atas pendapat, dukungan, dan waktunya untuk berbagi, khususnya kepada dr. Christianie Setiadi dan dr. Ema Sitepu yang selalu bersedia membantu penelitian ditengah kesibukan.
8. Kedua orangtua, kakak saya, Ika Paramitha yang senantiasa memberikan dukungan moril, bantuan, dan doa agar berhasil menyelesaikan pendidikan ini dengan baik. Tidak lupa terima kasih kepada permata hatiku Fariha Alfitri Nursyabania yang selalu menemani dan memberi semangat selama penelitian hingga penyusunan tesis ini.

Kiranya Allah swt berkenan membalas kebaikan dan segala dukungan yang telah diberikan. Penulis berharap semoga tesis ini memberi manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin ya Rabbal Alamin

Jakarta, Oktober 2010

Penulis

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nurul Ratna Mutu Manikam

NPM : 0806419876

Program Studi : Ilmu Gizi

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN FRUKTOOLIGOSAKARIDA TERHADAP
KADAR HORMON *GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1* DAN GLUKOSA
DUA JAM POSPRANDIAL PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

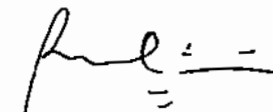
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Jakarta

Pada tanggal 28 Oktober 2010

Yang menyatakan



(Nurul Ratna Mutu Manikam)

ABSTRAK

Nama : Nurul Ratna Mutu Manikam
Program Studi : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Judul : Pengaruh pemberian fruktooligosakarida terhadap kadar *glucagon-like peptide-1* dan glukosa posprandial pada pasien diabetes melitus tipe 2

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) adalah hormon yang disekresikan oleh sel usus yang berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa setelah makan, serta peran tersebut masih dapat dipertahankan pada keadaan diabetes melitus (DM). Sekresi GLP-1 di usus dapat ditingkatkan oleh hasil fermentasi dari fruktooligosakarida (FOS). Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian FOS terhadap kadar GLP-1 dan glukosa darah dua jam posprandial (2 JPP) pada DM tipe 2. Penelitian ini merupakan studi *pre-post test design* pada pasien DM tipe 2 yang berobat jalan. Sejumlah 33 orang pasien menyatakan kesediaannya mengikuti penelitian ini, dan di akhir penelitian terdapat 30 subyek (90,9%) yang mengikuti penelitian ini hingga selesai. Subyek diberikan 10 gram FOS satu kali sehari selama empat minggu berturut-turut disertai dengan konseling gizi. Data yang dikumpulkan meliputi wawancara, pemeriksaan antropometri, penilaian asupan energi, karbohidrat, lemak, serat dan FOS menggunakan *food recall* 1 x 24 jam (sebelum perlakuan) dan *food record* (selama perlakuan). Pemeriksaan laboratorium meliputi kadar GLP-1 dan glukosa darah 2 JPP dilakukan sebelum dan setelah perlakuan. Rerata usia subyek $60,3 \pm 8,26$ tahun, dengan 76,7% di antaranya adalah perempuan. Indeks massa tubuh (IMT) pada 23,3% subyek dikategorikan normal, 26,7% berat badan lebih, dan 50% obes. Data yang didapatkan dari *food recall* 1 x 24 jam memperlihatkan asupan energi, karbohidrat, lemak, dan serat memiliki rentang yang luas, sementara asupan FOS dari bahan makanan sumber sangat rendah. Data *food record* memperlihatkan persentase asupan energi terhadap kebutuhan pada 50% subyek tergolong cukup, asupan karbohidrat pada 43,3% subyek termasuk kategori rendah, asupan lemak pada 63,3% subyek termasuk kategori tinggi, dan asupan serat pada 96,7% subyek termasuk kategori kurang, sedangkan asupan FOS meningkat. Kadar GLP-1 (puasa, menit ke-10 dan 120 setelah makan) tidak meningkat bermakna ($p > 0,05$), dan kadar glukosa darah 2 JPP tidak menurun bermakna ($p > 0,05$). Pemberian FOS belum terbukti dapat meningkatkan kadar GLP-1 dan menurunkan kadar glukosa darah 2 JPP.

Kata kunci:

Diabetes melitus tipe 2, fruktooligosakarida, *glucagon-like peptide-1*, glukosa dua jam posprandial.

ABSTRACT

Name : Nurul Ratna Mutu Manikam
Study Program : Nutrition, Clinical Nutrition
Title : The effect of fructooligosaccharide on changes in level of glucagon-like peptide-1 and postprandial glucose in type 2 diabetes mellitus

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone that functions in lowering of prandial glucose level and its response still preserved in type 2 diabetes mellitus (DM). Secretion of GLP-1 could increase through fermentation product of fructooligosaccharide (FOS). This study aimed to assess the influence of FOS supplementation on GLP-1 level and two-hours postprandial (2h PP). This one-armed clinical trial involved type 2 DM patients in an outpatient setting. Out of 33 patients who obtained informed consent, 30 subjects (90,9%) had completed the study. Subjects received 10 gram of FOS per day during four weeks as well as nutritional counselling. Data collected consisted of interviews, anthropometry measurements, dietary assessment using 24 hour food recall (before intervention) and food record (during the intervention). Whereas, examination for GLP-1 and 2h PP were carried out before and after the intervention. Mean of age was $60,3 \pm 8,26$ years, while 76,7% were females. Body mass index in 23,3% subjects were normal, 26,7% overweight, and 50% obese. Data collection using 24 hour food recall showed intake of energy, carbohydrate, fat, and fiber had a wide range, while FOS intake was very low. Food record represented intake percentage to energy requirement were sufficient in 50% subjects, carbohydrate were low in 43,3% subjects, fat were high in 63,3% subjects, and fiber intake were low in 96,7% subjects. The level of GLP-1 (fasting, 10 minutes, and 120 minutes postprandial) did not significantly ($p > 0,05$) increase, and there was also no significantly ($p > 0,05$) decreased in 2h PG as well. Thus, FOS supplementation not been proven yet in increasing the level of GLP-1 and decreasing 2h PP.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, fructooligosaccharide, glucagon-like peptide-1, 2 hours postprandial.

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan.....	3
1.2.1 Identifikasi Masalah	3
1.2.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis.....	3
1.4 Tujuan.....	3
1.4.1 Tujuan Umum.....	3
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diabetes Melitus	5
2.2 Fruktooligosakarida	21
2.3 Peran Fruktooligosakarida Pada Peningkatan Kadar <i>Glucagon-Like Peptide-1</i> Pasien Diabetes Melitus Tipe 2	27
Kerangka Teori	32
Kerangka Konsep	33
BAB 3. METODE PENELITIAN	34
3.1 Rancangan Penelitian	34
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.3 Bahan Penelitian.....	34
3.4 Instrumen Pengumpulan Data	37
3.5 Cara Kerja.....	38
3.6 Identifikasi Variabel	43
3.7 Pengolahan, Analisis, Interpretasi, dan Penyajian Data.....	43
3.8 Batasan Operasional	44

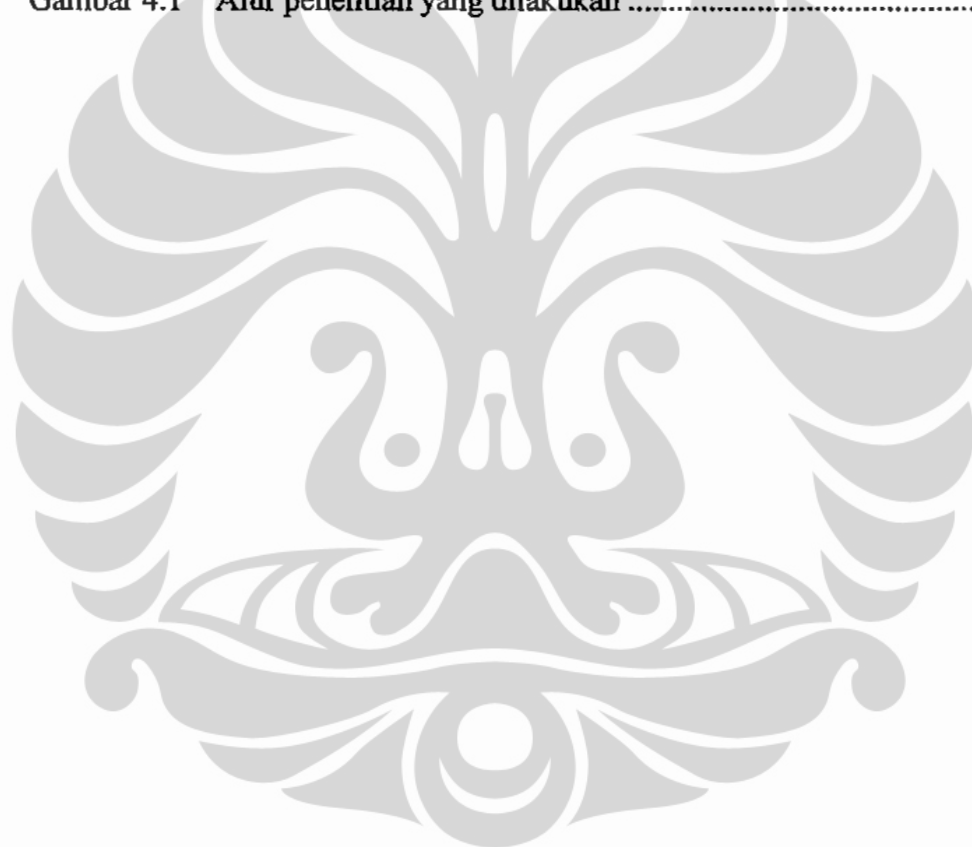
3.12 Alur Penelitian.....	49
BAB 4. HASIL PENELITIAN	51
4.1 Data Awal.....	52
4.2 Asupan Gizi Selama Perlakuan	53
4.3 Indeks Massa Tubuh, Kadar GLP-1 dan Glukosa Darah	54
BAB 5. PEMBAHASAN	56
5.1 Keterbatasan Penelitian	56
5.2 Karakteristik Subyek Penelitian	57
5.3 Asupan Gizi.....	59
5.4 Kadar GLP-1	62
5.5 Kadar Glukosa Darah	65
BAB 6. RINGKASAN, KESIMPULAN dan SARAN.....	67
6.1 Ringkasan	67
6.2 Kesimpulan.....	68
6.3 Saran.....	69
<i>SUMMARY, CONCLUSION and RECOMMENDATION</i>.....	70
DAFTAR REFERENSI	73
MANUSCRIPT.....	80
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	114

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi diabetes melitus (ADA 2009)	5
Tabel 2.2 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dL)	6
Tabel 2.3 Kebutuhan kalori harian	20
Tabel 2.4 Tipe dan komposisi serat	22
Tabel 2.5 Karakteristik FOS dibandingkan serat pangan lain dalam intestin	25
Tabel 2.6 Kandungan FOS dalam 100 gram bahan makanan	26
Tabel 2.7 Diet pada seluruh kelompok penelitian	28
Tabel 3.1 Klasifikasi status gizi dewasa Asia-Pasifik	45
Tabel 3.2 Kebutuhan kalori harian	46
Tabel 3.3 Interpretasi asupan energi	46
Tabel 3.4 Klasifikasi asupan karbohidrat total	46
Tabel 3.5 Klasifikasi asupan protein total	47
Tabel 3.6 Klasifikasi asupan lemak total	47
Tabel 3.7 Klasifikasi asupan serat per hari	48
Tabel 3.8 Variabel indikator matriks	50
Tabel 4.1 Sebaran subyek penelitian menurut usia, jenis kelamin dan status gizi	52
Tabel 4.2 Sebaran subyek berdasarkan asupan energi dan nutrien pra perlakuan	53
Tabel 4.3 Asupan energi dan nutrien subyek selama perlakuan	53
Tabel 4.4 Sebaran subyek berdasarkan kategori persentase asupan dibandingkan kebutuhan (n=30)	54
Tabel 4.5 Indeks massa tubuh, kadar GLP-1 dan glukosa darah pada awal dan akhir penelitian	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Proses sekresi insulin.....	7
Gambar 2.2	Susunan asam amino GLP-1	9
Gambar 2.3	Sekresi GLP-1 dari granula sel L intestin	10
Gambar 2.4	Distribusi sekresi endokrin GLP-1	11
Gambar 2.5	Efek fisiologi GLP-1	12
Gambar 2.6	Proses inaktivasi GLP-1 oleh enzim DPP IV	12
Gambar 2.7	Struktur kimia sukrosa, dan FOS	23
Gambar 2.8	Tahapan penelitian	28
Gambar 2.9	Efek FOS terhadap kadar glukosa dan insulin plasma	29
Gambar 2.10	Efek FOS terhadap peningkatan GLP-1 di vena porta	30
Gambar 4.1	Alur penelitian yang dilakukan	52



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Surat keterangan lolos kaji etik	91
Formulir A1 Lembar Informasi Penelitian.....	92
Formulir A2 Lembar Persetujuan.....	95
Formulir A3 Formulir Seleksi dan Riwayat Penyakit.....	96
Formulir A4 Lembar Karakteristik Demografi Subyek	98
Formulir B1 Lembar Catatan Asupan Makanan (<i>food recall</i> 1x24 jam).....	100
Formulir B2 Lembar Catatan Asupan Makanan dan Asupan FOS (<i>food records</i>).....	101
Formulir B3 Lembar Pemeriksaan Laboratorium	103
Formulir B4 Lembar Keluhan Subyek	104
LAMPIRAN 1 Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	106
LAMPIRAN 2 Proses Pengolahan Minuman	109
LAMPIRAN 3 Analisis Fisik dan Kimia Minuman Diperkaya Fruktooligosakarida.....	110
LAMPIRAN 4 Makanan Standar Tes Pembebanan Glukosa	111
LAMPIRAN 5 Menu Diet Seimbang Sehari.....	112

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
AIL	: <i>accepted intake level</i>
ALB	: asam lemak bebas
AMP	: <i>adenosine monophosphate</i>
BB	: berat badan
BMI	: <i>body mass index</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
DM	: diabetes melitus
DP	: <i>degree of polimerization</i>
DP _{av}	: <i>degree of polimerization average</i>
DPP IV	: dipeptidil peptidase IV
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FFA	: <i>free fatty acid</i>
FOS	: fruktooligosakarida
GDP	: gula darah puasa
GIP	: <i>glucose-dependent insulinotropic peptides</i>
GLP-1	: <i>glucagon-like peptide-1</i>
GLUT	: <i>glucose transporter</i>
GRAS	: <i>generally recognized as safe</i>
GRP	: <i>gastrin releasing peptide</i>
Hb A _{1c}	: hemoglobin A _{1c}
IMT	: indeks massa tubuh
2 JPP	: 2 jam posprandial
KDK	: klinik dokter keluarga
KET	: kebutuhan energi total
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
MUFA	: <i>monounsaturated fatty acid</i>
NEFA	: <i>nonesterified fatty acid</i>
NGN3	: neurogenin3

PUFA	: <i>polyunsaturated fatty acid</i>
OHO	: obat hipoglikemia oral
Perkeni	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PKA	: protein kinase A
2h PP	: <i>2 hours postprandial</i>
RSUPNCM	: Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr.Cipto Mangunkusumo
SAFA	: <i>saturated fatty acid</i>
SCFA	: <i>short chain fatty acid</i>
SPSS	: <i>statistical package for social science</i>
STZ	: streptozotocin
SU	: sulfonilurea
SUR	: sulfonilurea reseptor
TB	: tinggi badan
TGM	: terapi gizi medis
TTGO	: tes toleransi glukosa oral
T2DM	: type 2 diabetes mellitus
U	: usia
URT	: ukuran rumah tangga
USFDA	: <i>United State Food and Drug Administration</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.¹ Jumlah pasien DM di Indonesia terus meningkat, dengan 90% di antaranya merupakan DM tipe 2.² Penelitian epidemiologi di Jakarta memperlihatkan peningkatan prevalensi DM tipe 2 dari 1,7% pada tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1993,³ yang paling banyak ditemukan pada kelompok usia 45–64 tahun,⁴ dengan 80–90% di antaranya memiliki indeks massa tubuh (IMT) lebih dari 25 kg/m².⁵ Sementara itu berdasarkan hasil studi epidemiologi di Indonesia, dari kasus DM tipe 2 yang telah terdiagnosis, dua pertiga di antaranya tidak terkontrol dengan baik.^{6,7}

Hiperglikemia dapat disebabkan oleh adanya resistensi insulin perifer, gangguan produksi glukosa hati, dan kerusakan sel β pankreas.⁸ Awal mulanya timbul resistensi insulin, kemudian terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai mekanisme kompensasi agar kadar glukosa darah tetap normal. Apabila keadaan tersebut berlangsung terus, maka sel β pankreas tidak mampu mengkompensasi, sehingga terjadi penurunan progresif fungsi sel β pankreas yang makin meningkatkan kadar glukosa darah. Upaya untuk meningkatkan sekresi insulin tersebut melalui stimulasi inkretin.⁸

Salah satu jenis inkretin adalah *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), yang disekresi oleh sel L endokrin di dalam mukosa sekum dan kolon. Hormon GLP-1 memiliki peran penting dalam menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresi insulin,^{9,10} dan secara langsung menghambat sekresi glukagon, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah posprandial.⁹

Stimulasi sekresi GLP-1 berlangsung segera setelah seseorang mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat dan protein,⁹ mencapai puncaknya dalam 30–120 menit setelah makan, namun pada pasien DM tipe 2

sekresi GLP-1 lebih rendah dibandingkan dengan individu sehat.¹¹ Selain karbohidrat dan protein, asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acid/SCFA*) memiliki peran penting dalam meningkatkan kadar GLP-1.^{12,13} Asam lemak tersebut dapat disintesis dari fermentasi komponen karbohidrat yang tidak dapat dicerna, salah satunya adalah fruktooligosakarida (FOS). Dalam sekum dan kolon, FOS mengalami fermentasi oleh bakteri anaerob menghasilkan SCFA yang bermanfaat dalam peningkatan jumlah mRNA proglukagon sebagai prekursor GLP-1.¹⁴

Penelitian Delzenne dkk dilakukan pada tikus yang dibuat DM dengan injeksi *streptozotocin* (STZ), dan diberikan diet mengandung FOS 10 gram selama 21 hari. Hasilnya memperlihatkan kadar GLP-1 di kolon meningkat sebesar 276 ± 12 pmol/g dibandingkan kontrol (219 ± 52 pmol/g).¹⁵

Uji klinik oleh Yamashita dkk dilakukan pada 18 pasien DM tipe 2, yang diberikan FOS sebanyak delapan gram selama 14 hari. Hasilnya memperlihatkan penurunan rerata kadar glukosa puasa (GDP) pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.¹⁶

Berbeda halnya dengan penelitian Alles dilakukan pada 20 pasien DM tipe 2, yang diberikan FOS sebanyak 15 gram dalam 20 hari. Hasilnya memperlihatkan tidak ada penurunan glukosa darah bermakna.¹⁷ Hal serupa dengan penelitian Luo yang diberikan FOS 20 gram selama empat minggu. Hasilnya tidak ada penurunan bermakna kadar glukosa darah.¹⁸

Penelitian Kandou dilakukan pada pasien DM tipe 2, yang diberikan serat larut berupa beta glukukan sebanyak 15 gram selama empat minggu berturut-turut, hasilnya memperlihatkan penurunan bermakna kadar glukosa posprandial sebesar 14,5% dibandingkan kontrol (4,62%).¹⁹

Penelitian ini dilakukan pada pasien DM tipe 2 yang mendapat obat hipoglikemia oral (OHO), diberikan minuman diperkaya FOS sebanyak 10 gram per hari selama empat minggu berturut-turut, disertai dengan konseling gizi. Parameter yang dinilai adalah perubahan kadar GLP-1 setelah makan pada sebelum dan sesudah perlakuan, serta kadar glukosa darah dua jam posprandial (2 JPP).

1.2 Permasalahan

1.2.1 Identifikasi Masalah

1. Prevalensi DM tipe 2 di Indonesia terus meningkat, yang sebagian besar memiliki IMT lebih dari 25 kg/m².
2. Penurunan progresif fungsi sel β pankreas mengakibatkan hiperglikemia menetap yang memperburuk kontrol glikemik.
3. Hormon GLP-1 berperan meningkatkan sekresi insulin.
4. Pemberian FOS meningkatkan sekresi GLP-1 pada hewan coba.

1.2.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah pemberian minuman yang diperkaya dengan FOS sebanyak 10 gram per hari selama empat minggu berturut-turut disertai konseling gizi pada pasien DM tipe 2, dengan terapi golongan biguanid dan atau sulfonilurea dapat mempengaruhi:

1. kadar GLP-1 pada menit ke-10, dan 120 setelah makan.
2. kadar glukosa darah 2 JPP.

1.3 Hipotesis

Pada pasien DM tipe 2, dengan terapi biguanid dan atau sulfonilurea, pemberian FOS sebanyak 10 gram per hari selama empat minggu berturut-turut disertai konseling gizi dapat mempengaruhi:

1. kadar GLP-1 pada menit 10, dan 120 setelah makan.
2. kadar glukosa darah 2 JPP.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Diketuainya pengaruh pemberian FOS terhadap perbaikan kontrol glikemik dalam penatalaksanaan DM tipe 2.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Diketuainya karakteristik subyek penelitian menurut usia, jenis kelamin status gizi, dan lamanya menderita DM.
2. Diketuainya asupan energi dibandingkan kebutuhan; proporsi asupan karbohidrat, protein, lemak terhadap energi total; asupan serat dan FOS dibandingkan kebutuhan dengan metode *food recall* 1 x 24 jam (sehari sebelum perlakuan), dan metode *food record* (tiga kali per minggu, setiap minggu selama periode perlakuan).
3. Diketuainya kadar GLP-1 sebelum makan, menit ke-10, dan 120 setelah makan sebelum dan setelah perlakuan.
4. Diketuainya kadar glukosa darah 2 JPP sebelum dan setelah perlakuan.

1.5 Manfaat penelitian

1. Untuk subyek penelitian
 - Hasil penelitian dapat menambah informasi mengenai pengaruh pemberian FOS terhadap perbaikan kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2.
 - Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu meningkatkan efektivitas pengobatan.
2. Untuk institusi
 - Apabila hipotesis penelitian ini terbukti, maka diharapkan hasil penelitian dapat dipertimbangkan sebagai tambahan terapi.
 - Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai landasan atau bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.
3. Untuk masyarakat

Menurunkan angka morbiditas akibat komplikasi DM tipe 2.
4. Untuk peneliti

Dapat menerapkan pengetahuan yang didapat selama kuliah dan melatih cara berpikir dan membuat penelitian dengan metode penelitian yang benar.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun kedua-duanya.¹

Klasifikasi dan etiologi DM untuk dasar diagnosis menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) dapat dilihat pada tabel 2.1.¹

Tabel 2.1 Klasifikasi diabetes melitus (ADA 2009)

Klasifikasi	Karakteristik
Tipe 1	Destruksi sel β , umumnya menjurus ke definisi insulin absolut. - melalui proses imunologik - idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif, sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Tipe lain	
A. Defek genetik fungsi sel β	Kromosom 12, HNF- α (dahulu MODY 3); kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2); kromosom 20, HNF- α (dahulu MODY 1); kromosom 13, <i>insulin promoter factor</i> (dahulu MODY 4); kromosom 17, HNF-1 β (dahulu MODY 5); kromosom 2, <i>neuro DI</i> (dahulu MODY 6) DNA mitokondria
B. Defek genetik kerja insulin	Resistensi insulin tipe A, <i>eprechaunism</i> , sindroma Rabson Mendenhall, diabetes lipoatrofik
C. Penyakit eksokrin pankreas	Pankreatitis, pankreatektomi, neoplasma, fibrosis kistik, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus
D. Endokrinopati	Akromegali, sindroma cushing, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma
E. Karena obat atau zat kimia	Vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, diazoxid, aldosteronoma
F. Infeksi	Rubella kongenital, sitomegalo virus
G. Sebab imunologi yang jarang	Sindroma Stiffman, antibodi anti reseptor insulin
H. Sindroma genetik lain yang berkaitan dengan DM.	Sindroma Down, sindroma Klinefelter, sindroma Turner, sindroma Wolfram's, porfiria

Diabetes kehamilan

Sumber: daftar referensi nomor 1

2.1.2 Kriteria Diagnosis DM

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena, karena itu diagnosis tidak dapat ditegakkan dengan dasar adanya glukosuria saja. Kriteria diagnosis untuk usia dewasa seperti pada tabel 2.2.¹

Tabel 2.2 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyinggihan dan diagnosis DM (mg/dL)

	Bahan	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi glukosa	Plasma vena	< 100	100–199	≥ 200
Darah sewaktu (mg/dL)	Darah kapiler	< 90	90–199	≥ 200
Konsentrasi glukosa	Plasma vena	< 100	100–125	≥ 126
Darah puasa (mg/dL)	Darah kapiler	< 90	90–99	≥ 100

Sumber: daftar referensi nomor 1

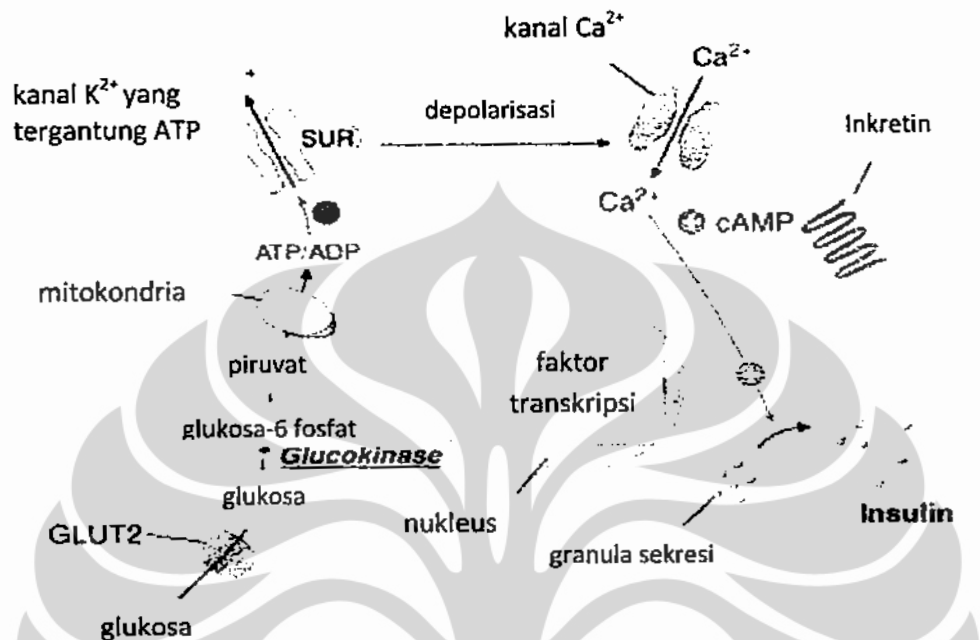
Nilai tersebut di atas tidak dipergunakan untuk DM pada masa kehamilan.⁶

2.1.3 Biosintesis dan Sekresi Insulin

Insulin yang diproduksi oleh sel β pankreas disintesis dari polipeptida prekursornya, yaitu preproinsulin. Preproinsulin tersebut kemudian membentuk pro-insulin melalui proses proteolitik. Proses pemotongan pada fragmen residu pro-insulin dapat menghasilkan peptida penghubung (*C-peptide*). Struktur insulin yang telah matur dan peptida penghubung disimpan dalam granula sekretorik, kemudian disekresikan secara bersamaan dari sel β pankreas. Keberadaan peptida penghubung di sirkulasi lebih lama dibandingkan insulin, sehingga kadar peptida penghubung dapat dijadikan sebagai penanda sekresi insulin.²⁰

Sintesis insulin dapat terjadi pada kadar glukosa darah lebih dari 70 mg/dL, glukosa dapat menstimulasi sekresi insulin melalui mekanisme transpor oleh *glucose transporter* (GLUT) 2 ke dalam sel β . Selanjutnya glukosa masuk ke dalam sel mengalami proses glikolisis, menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP). Ion ATP yang dihasilkan dari siklus krebs berguna untuk menghambat aktivitas kanal K^+ yang tergantung pada ATP (*ATP-sensitive K^+ channel*). Proses penghambatan tersebut menginduksi depolarisasi pada membran sel β , sehingga

kanal kalsium terbuka yang memungkinkan kalsium dapat masuk ke dalam sel (Ca^{2+} influx) dan terjadi sekresi insulin (Gambar 2.1).²⁰



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition; <http://www.accessmedicine.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 2.1 Proses sekresi insulin
Sumber: daftar referensi nomor 20

2.1.4 Resistensi Insulin pada DM

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan di mana terjadi penurunan kemampuan jaringan target; yaitu hati, sel adiposa, dan otot rangka untuk merespons adanya peningkatan kadar glukosa dalam sirkulasi. Diabetes melitus tipe 2 terjadi pada resistensi insulin yang disertai adanya disfungsi sel β pankreas.²¹

Adanya peningkatan jumlah jaringan lemak visceral menyebabkan lipolisis meningkat, sehingga terbentuk asam lemak bebas (ALB) dalam jumlah yang lebih banyak dibandingkan kebutuhan. Kelebihan ALB tersebut masuk ke dalam sel hati yang menyebabkan terjadinya hambatan degradasi insulin, akibatnya

sekresi insulin mengalami peningkatan (hiperinsulinemia). Sintesis ALB yang berlebih juga menginduksi proses glukoneogenesis, sehingga sumber energi terus menerus diproduksi; serta menurunkan sensitivitas jaringan perifer (terutama otot rangka) terhadap insulin.²² Pada hakekatnya hiperinsulinemia tersebut merupakan respons tubuh untuk menjaga kadar glukosa plasma tetap normal. Dalam keadaan tersebut sel β pankreas masih tetap berfungsi meskipun tidak optimal.²⁰

Seiring dengan berjalannya waktu, apabila kadar ALB masih tetap tinggi, maka sel β pankreas fungsinya semakin menurun. Salah satunya ditandai dengan ketidakmampuan untuk mensekresi insulin dalam jumlah yang memadai. Hal tersebut terutama terjadi setelah makan, atau yang disebut dengan hiperglikemia posprandial, dan pada keadaan tersebut DM mulai terjadi.²²

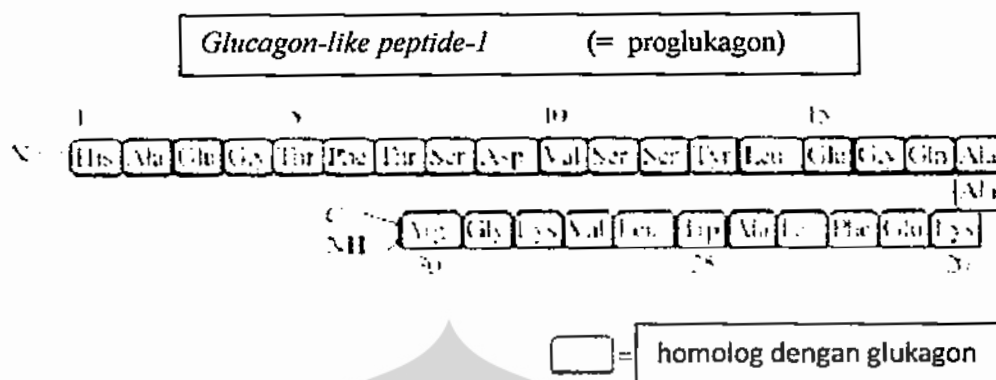
Perburukan fungsi sel β pankreas dapat terjadi oleh beberapa hal, yaitu: keadaan toksik karena terjadi hiperglikemia terus menerus yang tidak ditanggulangi dengan baik (glukotoksisitas), efek toksik akibat peningkatan jumlah ALB di sirkulasi (lipotoksisitas), dan penimbunan amiloid; sedangkan hormon inkretin memiliki efek kebalikannya.⁸

2.1.5 *Glukagon Like Peptide-1*

Pada tahun 1932 Labarre memperkenalkan istilah inkretin, yaitu suatu aktivitas humoral di dalam intestin yang dipengaruhi oleh asupan makan, keadaan tersebut dapat meningkatkan sekresi endokrin pankreas.⁹ Inkretin yang memiliki efek paling poten yaitu GLP-1,²³ pengaruhnya terhadap peningkatan respons insulin sekitar 80%, sedangkan 20% sisanya dipengaruhi oleh efek *glucose-dependent insulinotropic peptides* (GIP).²⁴

2.1.5.1 Karakteristik

Glucagon like peptide-1 dikode oleh gen glukagon, terletak di q36–q37 pada kromosom nomor 2, serta terdiri dari enam ekson dan lima intron. Hormon tersebut terdiri dari 30 asam amino dengan arginin sebagai asam amino terminal, di mana ke-14 asam amino yang terkandung di dalamnya memiliki kemiripan dengan glukagon (Gambar 2.2).²⁵



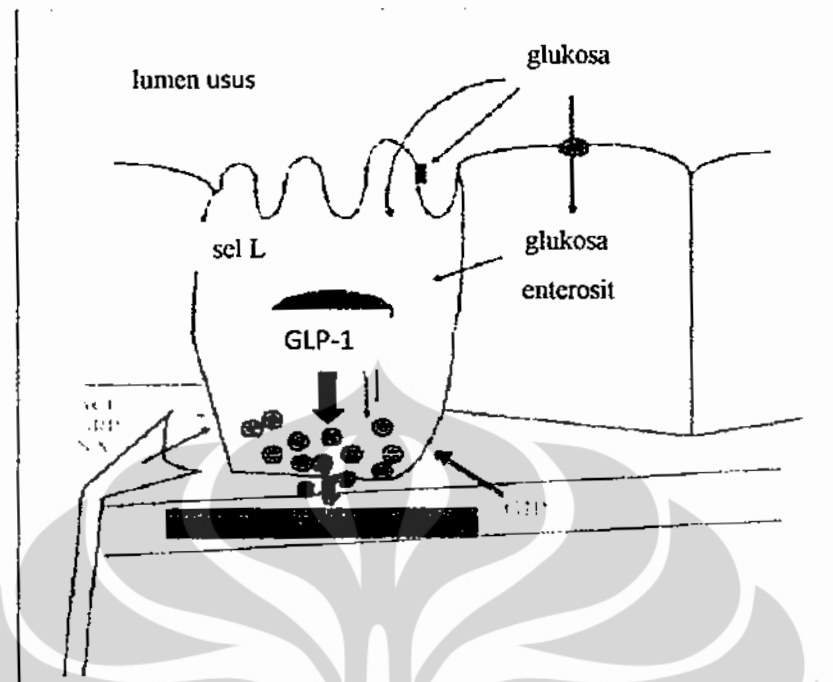
Gambar 2.2. Susunan asam amino GLP-1

Sumber: daftar referensi nomor 25

Baik glukagon maupun GLP-1 dikode oleh gen prekursor yang sama, yaitu gen preproglukagon, namun kedua hormon tersebut memiliki efek fisiologi yang berbeda. Glukagon berfungsi untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam keadaan puasa, sedangkan GLP-1 berfungsi untuk merangsang sekresi insulin serta menurunkan kadar glukosa darah dalam keadaan kenyang.⁹

2.1.5.2 Lokasi Sekresi

Sekresi utama GLP-1 terdapat pada sel L intestin. Sel tersebut terletak di sepanjang usus halus dan usus besar, dengan kerapatan sel yang semakin meningkat dari yeyunum, ileum hingga di kolon dan rektum. Bagian basal dari sel L berisi granula sekretorik yang banyak mengandung GLP-1, dan apabila teraktivasi maka granula tersebut dapat melepaskan GLP-1 (Gambar 2.3). Selain lokasi tersebut di atas, GLP-1 juga disekresikan dalam jumlah kecil pada hipotalamus, serta sel α pankreas, di mana GLP-1 disekresikan bersama dengan glukagon.^{9,25}

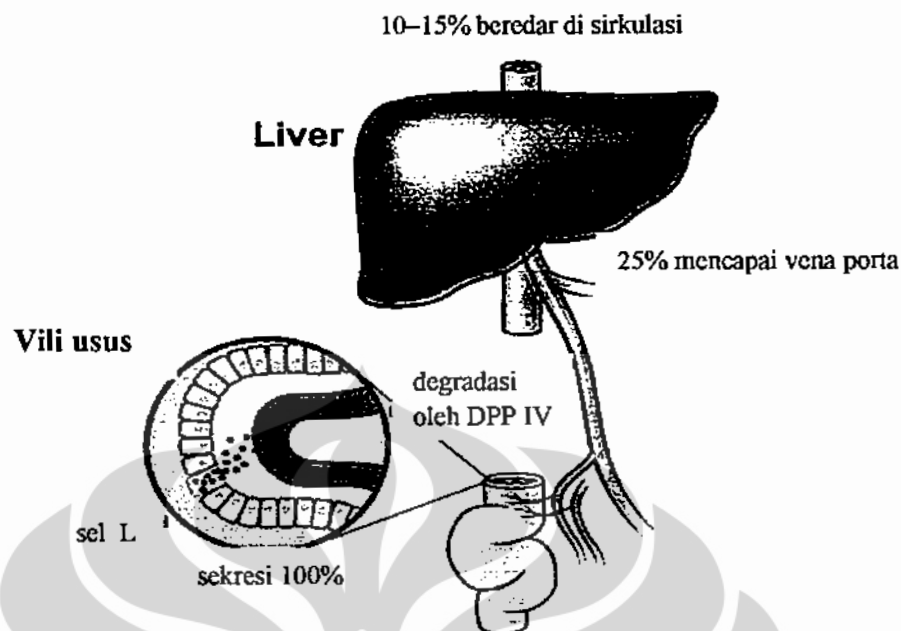


Gambar 2.3 Sekresi GLP-1 dari granula sel L intestin
Sumber: daftar referensi nomor 25

2.1.5.3 Metabolisme GLP-1 dalam tubuh

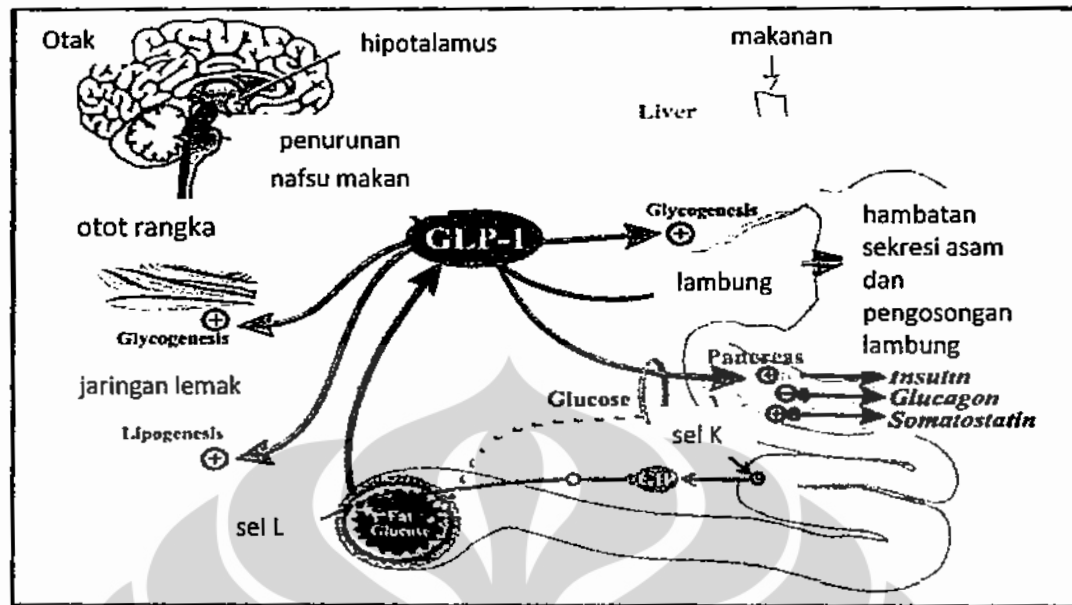
Kadar GLP-1 dalam keadaan puasa sebesar 5–15 pmol/L, dan meningkat secara cepat dalam beberapa menit setelah makan menjadi 20–30 pmol/L.²⁵ Paparan karbohidrat, protein, dan lemak secara langsung dapat menstimulasi sel L intestin untuk mensekresi GLP-1.^{9,25}

Hormon GLP-1 yang telah disekresikan tersebut sebanyak 25% menuju ke sirkulasi porta, sekitar 40–50% mengalami degradasi, sehingga sekitar 10–15% saja yang beredar di sirkulasi sistemik (gambar 2.4).²⁶



Gambar 2.4 Distribusi sekresi endokrin GLP-1
Sumber: daftar referensi nomor 26

Hormon GLP-1 selanjutnya menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresi insulin, serta menghambat sekresi glukagon. Selain itu, GLP-1 juga dapat menghambat motilitas dan pengosongan lambung, sehingga menimbulkan rasa kenyang. Pada hipotalamus GLP-1 bersifat anoreksigenik dengan menimbulkan efek menurunkan nafsu makan. Pada sel adiposa, hati, dan otot GLP-1 memiliki efek anabolik yang menyerupai insulin, sehingga dapat menginduksi terjadinya lipogenesis dan glikogenesis (Gambar 2.5).⁹



Gambar 2.5 Efek fisiologi GLP-1

Sumber: daftar referensi nomor 9

Sekresi GLP-1 setelah makan bersifat bifasik. Fase pertama terjadi dalam beberapa menit dan bertahan hingga 30–60 menit, yang dimediasi secara tidak langsung melalui jalur neuroendokrin. Fase kedua ditandai dengan sekresi berkepanjangan 60–120 menit setelah makan, diinduksi oleh adanya kontak langsung antara nutrisi luminal dengan sel L intestin.¹¹ Hormon GLP-1 yang telah disekresikan kemudian dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi dalam waktu kurang dari lima menit, oleh karenanya waktu paruh GLP-1 di sirkulasi hanya sekitar satu hingga dua menit.⁹

Proses eliminasi tersebut terjadi melalui dua jalur. Jalur pertama melalui proses enzimatik oleh enzim dipeptidil peptidase (DPP) IV. Enzim tersebut memotong GLP-1 pada ujung terminal sikuens asam amino histidin alanin, menghasilkan GLP-1_{9-36 amide} yang tidak aktif (Gambar 2.6).²⁵



Gambar 2.6 Proses inaktivasi GLP-1 oleh enzim DPP IV

Sumber: daftar referensi nomor 10

Jalur kedua berupa hambatan aktivitas biologis GLP-1 di ginjal, yaitu dengan eliminasi GLP-1 dari sirkulasi melalui proses filtrasi di glomerulus, dan katabolisme di tubulus renalis. Jalur eliminasi lainnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut, yaitu melalui inaktivasi GLP-1 secara langsung pada reseptornya.²⁵

2.1.5.4 Efek GLP-1

Beberapa efek GLP-1 dalam tubuh, sebagai berikut :

1. Stimulasi sekresi insulin :

Hormon GLP-1 merupakan stimulan sekresi insulin yang poten baik *in vivo* maupun *in vitro*, serta memiliki efek stimulasi terhadap ekspresi gen pro-insulin dan sintesis insulin. Mekanisme insulinotropik tersebut tergantung glukosa, untuk menstimulasi sekresi insulin diperlukan glukosa sekitar tiga milimol per liter. Setelah terjadi sekresi insulin, maka kadar glukosa di sirkulasi segera menurun, dengan demikian efek GLP-1 akan hilang dengan sendirinya.²⁵

Sekresi insulin diawali dengan terjadinya ikatan antara GLP-1 dengan reseptor di permukaan sel, yang menyebabkan aktivasi *adenyl cyclase* melalui protein G, dan meningkatkan kadar *adenosine monophosphate* (AMP) siklik intrasel. Peningkatan tersebut selanjutnya menyebabkan fosforilasi protein kinase A (PKA), menghasilkan kaskade proses depolarisasi membran sel melalui mekanisme penutupan kanal kalium (K^+), dan terbukanya kanal kalsium (Ca^{2+}) yang menyebabkan peningkatan ion Ca^{2+} sitosol. Adanya stimulasi GLP-1 bersama dengan glukosa, dan masuknya ion kalsium tersebut menyebabkan sintesis ATP di mitokondria. Ion ATP bermanfaat untuk proses eksositosis granula sekretorik yang mengandung insulin, sehingga sejumlah insulin dapat dilepaskan untuk mekanisme metabolisme tubuh selanjutnya.²⁶

2. Sel pulau langerhans pankreas:

Sekresi GLP-1 menghambat sekresi glukagon dan menstimulasi sekresi somatostatin. Hambatan sekresi glukagon tersebut terjadi karena reseptor GLP-1 juga terdapat pada sel α pankreas, tempat di mana terjadi sekresi

glukagon. Oleh karenanya, sel α pankreas tidak mensekresikan GLP-1 dan glukagon dalam waktu yang bersamaan, apabila terjadi sekresi GLP-1, maka sekresi glukagon akan dihambat dengan sendirinya.²⁵

Hambatan sekresi glukagon juga terjadi secara tidak langsung oleh adanya insulin. Oleh karena insulin dan glukagon bersifat antagonis, maka apabila terjadi sekresi insulin secara otomatis akan terjadi hambatan sekresi glukagon.²⁵

3. Metabolisme karbohidrat:

Hormon GLP-1 berefek meningkatkan rasio insulin terhadap glukagon. Hal tersebut mengakibatkan terjadi hambatan produksi glukosa hati, dengan demikian kadar glukosa di sirkulasi akan menurun.²⁵

4. Lambung:

Efek fisiologis GLP-1 setelah makan yaitu memperlambat pengosongan lambung, menghambat produksi asam lambung, dan menghambat sekresi enzim pankreas. Hal tersebut karena masih adanya kimus di dalam ileum, atau yang disebut sebagai *ileal break*. *Ileal break* merupakan proses hambatan motilitas di proksimal intestin dan perlambatan pengosongan lambung oleh karena adanya makanan yang belum dicerna sempurna di dalam ileum.^{9,25} Pemberian GLP-1 *mimetics* dapat memberikan efek rasa kenyang, sehingga terjadi penurunan nafsu makan dan berat badan (BB).²⁶

5. Otak:

Di dalam hipotalamus juga terdapat reseptor GLP-1. Apabila GLP-1 terstimulasi oleh adanya asupan makanan di saluran cerna, selanjutnya transduksi sinyal tersebut akan diteruskan melalui neuron aferen ke hipotalamus. Nukleus traktus solitarius di hipotalamus merupakan pusat pengaturan makan dan minum, apabila reseptor GLP-1 di tempat tersebut teraktivasi akibatnya timbul efek anoreksia.²⁵

6. Kardiovaskular:

Penelitian pada hewan coba menunjukkan pemberian GLP-1 dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Hal tersebut disebabkan oleh aktivasi reseptor GLP-1 di nukleus traktus solitarius, yang juga merupakan pusat kontrol sistem kardiovaskular.⁹

2.1.5.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar GLP-1

Faktor-Faktor Yang Menstimulasi Sekresi GLP-1:

Beberapa hal yang dapat meningkatkan kadar GLP-1 dalam sirkulasi, sebagai berikut:

1. Glukosa:

Pemberian glukosa secara oral dapat meningkatkan kadar GLP-1 lebih besar dibandingkan pemberian glukosa dengan jumlah yang sama melalui intravena, hal tersebut dipengaruhi oleh efek sekresi inkretin apabila terdapat makanan dalam intestin.^{9,27} Selain itu, pemberian infus glukosa secara langsung ke dalam intestin juga dapat menstimulasi sekresi GLP-1.⁹

Glukosa dan beberapa gula seperti fruktosa dapat memasuki sel L intestin melalui transporter glukosa (GLUT 1 dan GLUT 5), yang kemudian menginduksi depolarisasi dengan penutupan kanal K^+ dan pembukaan kanal kalsium (Ca^{2+}), untuk dapat mensekresikan insulin.¹¹

2. Protein:

Protein hidrolisat, atau pepton, merupakan nutrien yang dapat meningkatkan kadar GLP-1. Hal tersebut dikarenakan pepton memiliki struktur peptida yang menyerupai komponen protein di dalam kimus intestin.⁹

3. Lemak:

Peningkatan jumlah mRNA proglukagon sebagai prekursor dari GLP-1 dapat terjadi karena adanya SCFA, yang berasal dari hasil fermentasi serat oleh bakteri anaerob di kolon. Oleh karena terjadi peningkatan jumlah prekursoranya, maka terjadi peningkatan sekresi GLP-1.⁹ Selain dari SCFA, asam lemak tidak jenuh rantai tunggal (*mono-unsaturated fatty acid*/MUFA) juga menstimulasi sekresi GLP-1.¹¹

4. Hormon dan neurotransmitter:

Sekresi GLP-1 juga dipengaruhi oleh aktivasi parakrin di sekitar sel enterosit seperti; *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) yang disekresikan duodenum, *gastrin releasing peptide* (GRP), agonis muskarinik, dan *bethanechol*.²⁵

Stimulasi sekresi GLP-1 lebih tinggi setelah seseorang mengonsumsi makanan dibandingkan dalam keadaan puasa. Studi oleh Ahren dkk memperlihatkan bahwa kadar GLP-1 dapat diukur setelah subyek diberikan makan pagi, yang mengandung 50% karbohidrat, 27% protein, dan 23% lemak, di mana subyek tersebut sebelumnya telah dipuaskan semalaman.²⁸

Faktor-faktor yang menghambat sekresi GLP-1:

1. Hormon:

Somatostatin yang disekresi dari sel δ pankreas dan glukagon yang berasal dari sel α pankreas merupakan penghambat sekresi GLP-1. Hal tersebut memperlihatkan bahwa tubuh memiliki mekanisme homeostasis dalam meregulasi glukosa darah.²⁵

2. Enzim:

Enzim DPP IV merupakan penghambat aktivitas biologis GLP-1 dalam tubuh, enzim tersebut memotong ikatan asam amino di posisi kedua ikatan histidin alanin, menghasilkan fragmen peptida antagonis, sehingga GLP-1 mengalami inaktivasi secara cepat. Ekspresi gen enzim DPP IV terjadi diseluruh tubuh, termasuk di endotel vaskular.²⁵

2.1.5.6 Peran GLP-1 pada penderita DM tipe 2

Pada penderita DM tipe 2, GLP-1 tetap memiliki peran dalam tubuh, namun jumlahnya mengalami penurunan dibandingkan pada individu sehat.¹¹ Beberapa efek GLP-1 tersebut antara lain:

1. Meningkatkan sensitivitas sel β pankreas:

Hormon GLP-1 dapat memperbaiki defek pada pankreas,²⁵ dengan cara meningkatkan sensitivitas sel β . Oleh karenanya, terjadi penurunan kadar glukosa puasa dan posprandial, sehingga kontrol glikemik tetap terjaga.¹⁰

2. Menstimulasi sekresi insulin:

Dibandingkan dengan obat anti hiperglikemik oral, GLP-1 jarang memberikan efek hipoglikemia.²⁵ Hal tersebut karena kadar GLP-1 meningkat cepat dalam waktu 30 menit setelah makan, kemudian menurun dengan sendirinya seiring dengan penurunan kadar glukosa darah di sirkulasi.²⁸

3. Memperbaiki metabolisme karbohidrat:

Adanya peningkatan rasio insulin terhadap glukagon yang disebabkan oleh efek GLP-1, memperlihatkan adanya perbaikan metabolisme karbohidrat, sehingga peningkatan kadar ALB di sirkulasi yang terjadi pada penderita DM tipe 2 dapat diturunkan.¹⁰

4. Menimbulkan efek samping mual:

Regimen yang mengandung GLP-1 agonis dapat menginduksi reseptor GLP-1 yang sifatnya *dose dependent*, sehingga pada kadar tertentu dapat menyebabkan mual pada 20–30% penderita DM tipe 2.²⁹

2.1.6 Tatalaksana farmakologis

Intervensi farmakologis penting dilakukan untuk menghindari komplikasi lebih lanjut. Beberapa OHO yang akan dibahas, yaitu:

1. Biguanid:

Golongan biguanid yang sering dipakai ialah metformin. Obat tersebut menurunkan kadar glukosa plasma melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin tingkat seluler, dan menurunkan produksi glukosa di hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel intestin, sehingga kadar glukosa plasma menurun, dan memiliki peran sebagai penghambat absorpsi glukosa di intestin setelah makan. Metformin juga dapat menstimulasi produksi GLP-1 dari gastrointestinal yang dapat menekan fungsi sel α pankreas, sehingga kadar glukosa darah menurun dan mengurangi hiperglikemia saat puasa.³⁰

Metformin tidak memiliki efek stimulasi pada sel β pankreas, sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia dan penambahan BB. Pengobatan dengan dosis maksimal mampu menurunkan Hb A_{1c} sebesar 1–2%, dan pemakaian metformin secara tunggal menurunkan kadar glukosa plasma hingga 20%. Pemakaian kombinasi dengan sulfonilurea (SU) dapat terjadi hipoglikemia dapat terjadi karena efek SU. Pengobatan terapi kombinasi dengan OHO lainnya dapat menurunkan HbA_{1c} sebesar 3–4%.³⁰

Efek samping yang sering terjadi adalah asidosis laktat, sehingga untuk menghindari hal tersebut metformin tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (dengan kadar kreatinin serum > 1,3 mg/dL

pada perempuan dan $> 1,5$ mg/dL pada laki-laki), gangguan fungsi hati, dan gagal jantung.³⁰

2. Sulfonilurea:

Sulfonilurea merupakan obat golongan pemicu sekresi insulin yang digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan DM.³⁰

Sulfonilurea bekerja dengan cara meningkatkan pelepasan insulin yang tersimpan dengan cara menginduksi kanal K^+ yang tergantung pada ATP pada sel β pankreas. Kanal tersebut akan menutup apabila sulfonilurea berikatan dengan reseptornya (SUR). Penutupan tersebut menyebabkan penurunan permeabilitas ion K^+ pada membran sel β , sehingga terjadi depolarisasi membran dan pembukaan kanal kalsium. Proses pembukaan kanal tersebut menyebabkan ion kalsium masuk ke intrasel, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi kalsium intrasel. Ion kalsium selanjutnya berikatan dengan kalmodulin, menginduksi eksositosis granula sekretorik yang mengandung insulin.³⁰

Pemakaian sulfonilurea secara tunggal menurunkan kadar Hb A_{1c} sebesar 1,5–2%, namun obat tersebut sering digunakan sebagai terapi kombinasi karena kemampuannya untuk meningkatkan dan mempertahankan sekresi insulin.³⁰

Efek samping yang sering terjadi ialah hipoglikemia, terutama pada pasien usia lanjut, gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati, dan pasien yang asupan makannya tidak adekuat. Untuk mengurangi efek samping tersebut, maka sebaiknya obat diberikan setengah jam sebelum makan. Disamping itu, obat diserap lebih baik apabila diberikan sebelum makan.³⁰

Golongan sulfonilurea yang biasa dipakai, yaitu: glipizid, glibenklamid, glikazid, glikuidon, dan glimepirid.³⁰

3. Glinid:

Golongan pemicu sekresi insulin yang lain ialah glinid. Seperti halnya dengan sulfonilurea, obat tersebut juga bekerja melalui SUR. Struktur kimianya mirip dengan sulfonilurea, namun masa kerjanya lebih pendek.³⁰

Golongan glinid yang sering dipakai, yaitu: repaglinid dan nateglinid. Repaglinid berikatan dengan kompleks SUR yang lebih lama dibandingkan

nateglinid, sehingga berefek menurunkan kadar glukosa puasa; sedangkan nateglinid tidak dapat menurunkan kadar glukosa puasa karena masa tinggalnya yang singkat pada kompleks SUR.³⁰

Baik repaglinid maupun nateglinid memiliki efek spesifik untuk menurunkan kadar glukosa posprandial dengan efek hipoglikemia yang minimal.³⁰

2.1.7 Tatalaksana nutrisi pada DM tipe 2

Pada penderita DM tipe 2 terapi gizi medis (TGM) merupakan hal yang penting dilakukan. Hal tersebut selain untuk mengatur pola makan penderita DM tipe 2, juga dapat memperlambat atau bahkan mencegah komplikasi di kemudian hari. Pada umumnya, setelah 3–6 bulan penderita menjalankan TGM dapat terjadi perbaikan klinis, dan dari beberapa penelitian memperlihatkan TGM dapat menurunkan kadar HbA_{1c} sekitar 1%.³¹

Beberapa hal yang perlu diperhitungkan dalam perencanaan makan bagi penderita DM tipe 2 ialah sebagai berikut:

1. Kebutuhan kalori:

Kebutuhan kalori diperhitungkan untuk mencapai dan mempertahankan BB idaman. Pada umumnya penderita DM tipe 2 memiliki IMT di atas 22,9 kg/m² disertai dengan obesitas sentral. Oleh karenanya, sebaiknya dilakukan penurunan BB sekitar 5–10% untuk mengurangi efek samping metabolik. Penurunan BB sebesar 1–2 kilogram per bulan dapat dilakukan dengan cara mengurangi asupan energi sekitar 250–500 Kkal per hari. Diet sangat rendah kalori (*very-low calorie diet*) dengan mengurangi asupan kalori sebesar 400–800 kalori per hari cukup efektif dilakukan dalam jangka waktu pendek, namun efektivitasnya dalam jangka lama masih dipertanyakan.³² Salah satu cara untuk menghitung kebutuhan kalori basal yaitu dengan cara:

Tabel 2.3 Kebutuhan kalori harian

Status gizi	Kalori/ BB idaman		
	Aktivitas santai	Aktivitas sedang	Aktivitas berat
Gemuk	25	30	35
Sedang	30	35	40
Kurus	35	40	40-50

Sumber: daftar pustaka nomor 33

Perhitungan BB idaman berdasarkan rumus *Brocca* yang dimodifikasi, sebagai berikut: $TB \text{ (dalam cm} - 100) - 10\%$. Untuk laki-laki dengan tinggi badan (TB) <160 cm, dan perempuan dengan TB < 150 cm, perhitungan BB idaman tidak perlu dikurangi 10%.^{33,34}

2. Karbohidrat dan pemanis:

Asupan karbohidrat sehari-hari yang dianjurkan sebesar 45–65% dari total asupan energi.^{6,34} Tingkat kematangan buah, proses memasak, lamanya proses memasak, dan jenis zat tepung mempengaruhi indeks glikemik makanan tersebut.³¹

Fruktosa memberikan respons kenaikan glukosa plasma yang lebih rendah dibandingkan sukrosa, namun penggunaan lebih dari 20% perlu diwaspadai, karena dapat menaikkan kadar kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) dan kolesterol total.^{32,33} Kandungan fruktosa dalam sayur mayur dan buah-buahan hanya sebesar 3–4 %, sehingga penderita DM tetap diperbolehkan untuk mengonsumsi sayur dan buah.³¹

Penggunaan sukrosa atau gula pasir yang diperbolehkan kurang dari 5% dari total asupan energi, atau sekitar 3–4 sendok makan dalam sehari. Oleh karenanya, sukrosa digunakan sebatas untuk bumbu masakan.^{6,33}

Pemanis buatan rendah kalori yang disetujui oleh *United Stated Food and Drug Administration* (USFDA), yaitu : *acesulfame potassium*, aspartam, neotam, sakarin, dan sukralosa. Pemanis alkohol rendah kalori yang juga telah disetujui oleh USFDA, yaitu: *erythritol*, *isomalt*, *xylitol*, *tagatose*, *hydrogenated starch hydrolyses*, laktitol, maltitol, manitol, dan sorbitol.³¹

3. Serat:

Asupan serat harian yang dianjurkan sebesar 25 gram per 1000 kkal, dengan mengutamakan serat larut.^{6,35}

4. Protein:

Kebutuhan protein sebesar 10–15% dari kebutuhan energi total per hari.^{6,34} Pada keadaan kadar glukosa darah tidak terkontrol maka asupan protein yang disarankan sebesar 0,8 gram tiap kilogram BB ideal, dengan 50% kandungan protein diantaranya merupakan jenis protein hewani.^{33,34}

5. Lemak:

Asupan lemak dianjurkan sekitar 20–25% dari total kebutuhan energi, yang terdiri dari : asupan lemak tidak jenuh rantai ganda (*polyunsaturated fatty acid*/PUFA) tidak lebih dari 10%,^{6,31} asupan lemak jenuh (*saturated fatty acid*/SAFA) kurang dari 7%, serta sisanya berasal dari asupan MUFA.^{6,31}

Lemak *trans* penggunaannya sangat dibatasi, sedangkan konsumsi kolesterol yang diperbolehkan hanya kurang dari 300 miligram per hari,^{6,33} karena semuanya berpotensi meningkatkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL.³¹

6. Mikronutrien (vitamin dan mineral):

Suplementasi mikronutrien hanya diberikan pada penderita DM dengan defisiensi. Pemberian tersebut secara rutin tidak dianjurkan, karena belum ada bukti yang menunjang bahwa penggunaan efektif dan aman dalam jangka lama.³¹

2.2 Fruktooligosakarida

2.2.1 Definisi

Fruktooligosakarida merupakan substansi karbohidrat dari famili fruktan, terdiri dari bermacam-macam gugus polimer fruktosa, terdistribusi luas di berbagai jenis tanaman, dan disimpan sebagai karbohidrat oleh tanaman.³⁶ Dalam penggolongan serat pangan, FOS termasuk dalam serat fungsional karena seperti halnya dengan serat, FOS merupakan komponen dari tanaman yang tidak dapat dicerna oleh tubuh, namun memiliki efek fisiologis yang berguna bagi kesehatan manusia. Penggolongan serat pangan dapat dilihat dari tabel 2.4 berikut.³⁶

Tabel 2.4 Tipe dan komposisi serat

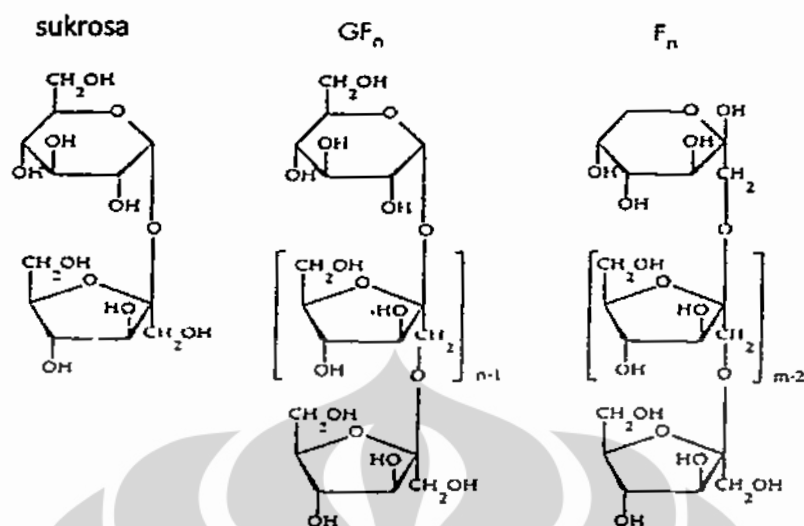
Jenis serat	Komponen Kimia Utama
Serat tidak larut	
Selulosa	Glukosa (ikatan β -1-4)
Hemiselulosa	Xilosa, manosa, galaktosa
Lignin	Fenol
Serat Larut	
Gum	Galaktosa dan asam glukuronat
Pektin	Asam poligalakturonat
Serat Fungsional	
Chitin	Glukopiranososa
Fruktan (termasuk inulin dan FOS)	Polimer fruktosa
Beta glukana	Glukopiranoase
Polidekstroza, polioli	Glukosa dan sorbitol

Sumber: telah diolah kembali dari daftar referensi nomor 36

2.2.2 Struktur Kimia FOS

Fruktooligosakarida mengandung campuran antara oligomer dan polimer β -(2-1)-fruktosa,^{36,37} di mana konfigurasi β pada monomer fruktosa tidak dapat dihidrolisis oleh enzim pencernaan usus halus.³⁸ Formula struktur kimia FOS ditunjukkan dengan simbol GF_n ; G menunjukkan unit glukosil, F menunjukkan unit fruktosil, sedangkan n menunjukkan jumlah unit yang terikat oleh β -(2-1)-fruktosa.³⁷ Unit fruktosil pada FOS panjangnya bervariasi antara dua hingga lebih dari 60 fruktosil.³⁷

Fruktooligosakarida memiliki *degree of polymerization* (DP) berkisar antara dua hingga hingga 10, dan *degree of polymerization average* (DP_{av}) sebesar empat (Gambar 2.7),³⁷⁻³⁹ serta lebih mudah larut dalam air.³⁹



Gambar 2.7 Struktur kimia sukrosa, dan FOS.
Sumber: daftar referensi nomor 37

2.2.3 Fungsi

Fungsi FOS antara lain sebagai berikut:

1. Peningkatan jumlah sel L dalam intestin:

Konsumsi FOS bermanfaat meningkatkan jumlah sel L intestin, terutama yang terletak pada proksimal kolon. Hal tersebut terjadi melalui peningkatan diferensiasi sel pluripotensial menjadi sel Neurogenin3 (NGN3) dan NeuroD, yang secara spesifik membentuk sel enteroendokrin. Sel tersebut selanjutnya mengekspresi gen proglukagon untuk meningkatkan sintesis hormon GLP-1 aktif. Studi yang dilakukan pada hewan coba memperlihatkan setelah mengonsumsi FOS selama empat minggu, jumlah sel L intestin meningkat dua kali lebih banyak dibandingkan kontrol, yang ditunjukkan dengan peningkatan bermakna sel NGN3 dan NeuroD.¹⁴

2. Penghasil komponen SCFA:

Sifat FOS yang tahan terhadap enzim pencernaan saluran cerna bagian atas, menyebabkan komponen FOS tetap intak di usus halus. Setelah masuk ke dalam kolon, FOS difermentasi oleh bakteri anaerob, menghasilkan SCFA (asetat, propionat, butirat), asam laktat, serta beberapa gas seperti hidrogen (H_2), karbondioksida (CO_2), dan metan (CH_4).⁴⁰

3. Prebiotik :

Fruktooligosakarida memiliki fungsi sebagai prebiotik melalui penurunan pH di dalam kolon. Hal tersebut bermanfaat untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen, terutama *Escherichia coli*, *Clostridium spp*, *Bacteroides*, serta dapat meningkatkan aktivitas dan pertumbuhan bakteri komensal dalam kolon.^{37,38} Bakteri komensal yang pertumbuhan dan aktivitasnya sangat meningkat dibandingkan jenis bakteri yang lain yaitu golongan *bifidobacteria*.^{37,39,41} Selain sebagai prebiotik, FOS juga dapat dikombinasi bersama dengan probiotik (misalkan dalam yogurt), sehingga memiliki efek sinbiotik.³⁷

4. Penyedia energi dan substrat metabolisme antara (*intermediate metabolism*) :

Sekitar 90–95% dari SCFA tersebut diabsorpsi ke dalam dinding sekum dan kolon *ascenden*. Salah satu komponen SCFA, yaitu butirir digunakan sebagai sumber energi utama bagi sel kolonosit; sedangkan propionat, laktat, dan asetat masuk ke dalam vena porta menuju ke hati untuk dimetabolisme lebih lanjut. Komponen SCFA tersebut berperan sebagai penyedia substrat metabolisme antara di dalam sel.⁴⁰

5. Peningkatan absorpsi mineral:

Percobaan yang dilakukan pada hewan, memperlihatkan hasil fermentasi FOS menjadi SCFA dapat membantu meningkatkan absorpsi kalsium, zat besi, dan magnesium.^{37,38} Peningkatan absorpsi kalsium bermanfaat untuk meningkatkan densitas tulang, sehingga dapat meningkatkan cadangan kalsium dalam tubuh dan mencegah osteoporosis.^{37,39}

6. Peningkatan volume (*bulk*) feses dan pencegahan konstipasi:

Peningkatan jumlah bakteri anaerob karena proses fermentasi menyebabkan peningkatan ekskresi berat kering feses (*fecal dry weight*), dan peningkatan ekskresi biomassa bakteri. Setiap gram FOS yang dimakan dapat meningkatkan berat feses sebesar 1,5–2 gram, sehingga FOS juga dapat digunakan untuk menanggulangi konstipasi dengan cara membantu kelancaran buang air besar.^{37,39}

2.2.4 Pemakaian FOS Dalam Komponen Diet Harian

Molekul FOS mengandung fruktosa, sehingga memiliki rasa manis, yang bila dibandingkan dengan kelompok fruktan lainnya, FOS memiliki rasa manis sekitar 30% dibandingkan sukrosa.^{37,39} Setiap gram FOS dapat menghasilkan sekitar 1–1,5 Kkal,³⁷ serta tidak mempengaruhi kadar glukosa serum.³⁹ Oleh karenanya, secara komersial FOS dapat digunakan sebagai pemanis buatan rendah kalori yang cocok bagi penderita DM.^{36,39} Selain itu, FOS dapat mengurangi efek *aftertaste* akibat penggunaan pemanis buatan golongan aspartam dan *acesulfame potassium*. Umumnya, FOS digunakan sebagai penambah rasa manis untuk meningkatkan rasa makanan rendah kalori.³⁹

Selain itu, FOS juga memiliki sifat larut dalam air, sehingga FOS dapat digunakan sebagai komponen tambahan dalam makanan berbasis dasar air, seperti produk olahan susu.³⁷

2.2.5 Perbedaan Antara FOS Dengan Serat Pangan Lainnya

Fruktooligosakarida memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan serat pangan lainnya. Untuk lebih jelas dapat dilihat pada tabel 2.5 berikut.

Tabel 2.5 Karakteristik FOS dibandingkan serat pangan lain dalam intestin

Karakteristik	FOS	Serat Pangan
Kelarutan dalam air	Larut dalam air	Meningkatkan volume isi intestin dan melarutkan senyawa lainnya
Volume (<i>Bulk</i>)	Tidak dicerna di usus halus	Meningkatkan volume (<i>bulk</i>) materi; mengubah campuran isi
Viskositas	Tidak meningkatkan viskositas air	Memperlambat pengosongan lambung; mengubah campuran dan difusi
Adsorpsi	Tidak berikatan dengan garam empedu	Meningkatkan ekskresi garam empedu dan ikatannya dengan komponen lain

Sumber: telah diolah kembali dari daftar referensi nomor 42

2.2.6 Bahan Makanan Sumber

Bahan makanan sumber FOS tersebar luas, tidak hanya dalam jumlah yang kecil, tetapi dapat mencapai beberapa gram dari makanan sehari-hari.³⁷ Sumber utama FOS yaitu, bawang putih, bawang bombay, *artichokes*, *leek*, asparagus, dan gandum.^{36,43}

Tabel 2.6 Kandungan FOS dalam 100 gram bahan makanan

Bahan makanan	Fruktooligosakarida (%)
Gandum	1-4
Bawang bombay	2-6
<i>Leek</i>	2-5
Bawang putih	3-6
<i>Artichoke</i>	< 1
Asparagus	2-3
Pisang	1,4
<i>Jerusalem artichoke</i>	16-20
<i>Chicory</i>	5-10
Apel (<i>red delicious</i>)	0,1
Pir	0,1
Semangka	0,2
Singkong	0,2
<i>Barley</i>	1,7
<i>Rye</i>	3,8

Sumber: telah diolah kembali dari daftar referensi nomor 43,44

2.2.7 Angka Kebutuhan

Kebutuhan tubuh akan FOS belum diketahui secara jelas, namun konsumsi rata-rata di negara Eropa sekitar 3-11 gram per hari, dan konsumsi di Amerika Utara sekitar 1-4 gram per hari.^{37,39}

Jumlah asupan FOS yang dapat ditoleransi yaitu hingga 20 gram per hari,^{37,44} namun dalam komponen makanan sehari-hari FOS dapat dikonsumsi sebanyak 3-6 gram per hari.³⁷

Penelitian Roberfroid dkk memperlihatkan untuk mendapatkan efek prebiotik dibutuhkan dosis minimal FOS sebanyak empat gram per hari untuk meningkatkan aktivitas *bifidobacteria*,³⁷ sedangkan menurut Bouhnik dkk peningkatan aktivitas bifidogenik mulai terjadi dengan mengonsumsi FOS sedikitnya 2,5 gram per hari.⁴⁵

2.2.8 Efek Samping

Pada umumnya serat pangan dapat menyebabkan beberapa efek samping yang tidak diinginkan, seperti gangguan absorpsi vitamin dan mineral, reaksi alergi, maupun efek yang merugikan pada flora normal intestin serta metabolismenya. Efek negatif tersebut tidak ditemukan pada penggunaan FOS,³⁷ namun demikian, suatu studi yang pernah dilakukan pada perempuan usia 20–36 tahun memperlihatkan bahwa penggunaan FOS sebesar 14 gram per hari selama empat minggu dapat menyebabkan gangguan saluran cerna, seperti kembung, nyeri perut, dan flatulen.⁴⁶ Studi lain oleh Bouhnik dkk memperlihatkan bahwa FOS dapat ditoleransi dengan baik dengan dosis 2,5–10 gram per hari.⁴⁵

2.3 Peran Fruktooligosakarida Pada Peningkatan Kadar *Glucagon-Like Peptide-1* Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Hasil fermentasi FOS berupa SCFA berperan dalam meningkatkan ekspresi gen mRNA proglukagon untuk mensintesis GLP-1, sehingga kadar GLP-1 di vena porta meningkat. Peningkatan kadar GLP-1 tersebut dapat menginduksi sekresi insulin, meningkatkan proliferasi sel β pankreas, serta mengontrol sintesis glukagon pada sel otot.¹⁴

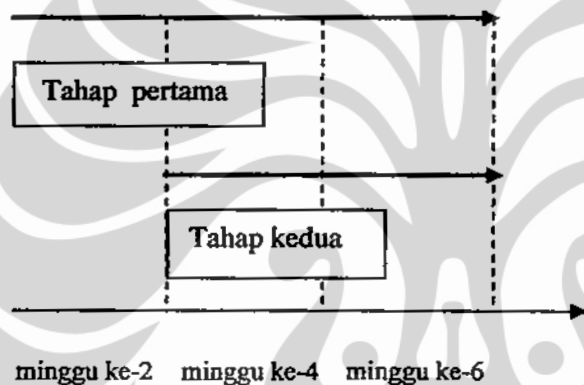
Mekanisme tersebut di atas tampak dari hasil beberapa studi intervensi yang pernah dilakukan, antara lain:

1. Delzenne dkk melakukan penelitian pada tikus yang dilihat perbandingan hasilnya antara yang diinjeksi STZ (agar menjadi DM) dengan yang tidak diinjeksi STZ. Tikus tersebut dibagi menjadi empat kelompok, antara lain:¹⁵
 - kelompok CT: tikus hanya dilakukan restriksi makanan, tanpa injeksi STZ.
 - kelompok STZ-CT: diberi makanan standar sebagai kontrol.
 - kelompok STZ-FOS: diberi makanan standar yang diperkaya 10% FOS.
 - kelompok STZ-res: dilakukan restriksi makanan, sebagai pembandingan terhadap kelompok CT.

Hasilnya memperlihatkan bahwa kadar GLP-1 meningkat bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok yang diberikan diet FOS dibandingkan kelompok lainnya.

Penelitian tersebut memperlihatkan kadar mRNA proglukagon tidak mengalami perubahan, sehingga peneliti menyimpulkan bahwa peningkatan kadar GLP-1 yang terjadi bukan disebabkan oleh peningkatan ekspresi gen proglukagon, diduga peningkatan yang terjadi disebabkan oleh adanya peningkatan aktivitas enzim prohormon konvertase.¹⁵

2. Cini dkk melakukan penelitian terhadap kelompok tikus yang diinjeksi STZ. Penelitian tersebut dilakukan melalui dua tahap (Gambar 2.8), di mana setelah tahap pertama berjalan dua minggu ditambahkan dua kelompok tikus lagi. Kedua tahapan tersebut kemudian berjalan secara paralel selama empat minggu.⁴⁷



Gambar 2.8 Tahapan penelitian

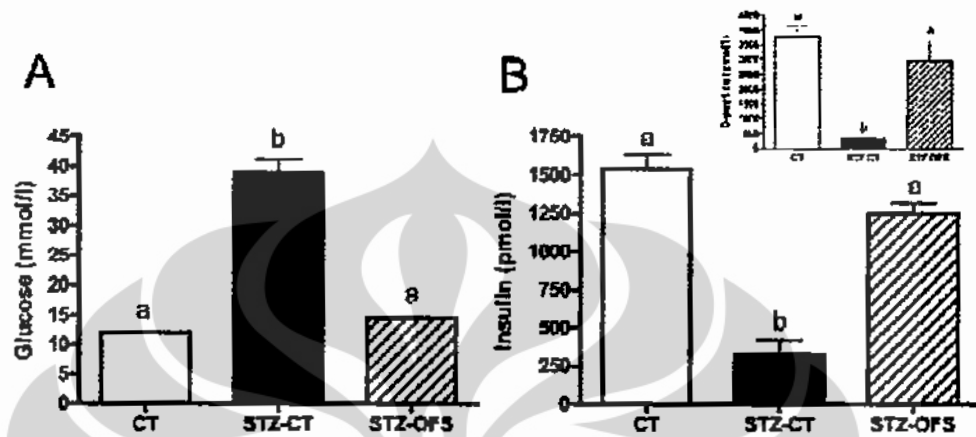
Seluruh kelompok penelitian tersebut diberikan diet yang berbeda-beda (Tabel 2.7).⁴⁷

Tabel 2.7 Diet pada seluruh kelompok penelitian

	Tahap pertama	Tahap kedua
Kelompok pertama	Diet standar 100 gram (STZ-CT)	Injeksi STZ + restriksi diet (STZ-Res)
Kelompok kedua	Diet standar 90 gram + FOS 10 gram (STZ-FOS)	Tidak diinjeksi STZ + restriksi diet (CT)

Sumber: daftar referensi nomor 47

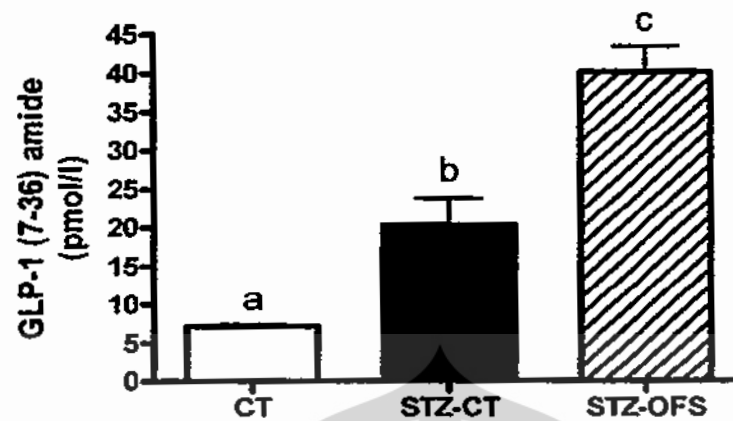
Hasil penelitian memperlihatkan bahwa kelompok STZ-FOS mengalami perbaikan toleransi glukosa dan peningkatan kadar insulin plasma dibandingkan kelompok STZ-CT (Gambar 2.9).⁴⁷



Gambar 2.9 Efek FOS terhadap kadar glukosa dan insulin plasma
Sumber: daftar referensi nomor 47

Hal tersebut memperlihatkan bahwa FOS berperan dalam meningkatkan kadar insulin pankreas dan massa sel β pankreas dibandingkan hanya dilakukan restriksi diet.⁴⁷

Hasil penelitian juga memperlihatkan bahwa kadar GLP-1 juga mengalami peningkatan pada kelompok STZ-FOS dibandingkan kontrol, yang disebabkan oleh adanya peningkatan kadar mRNA proglukagon pada kolon (Gambar 2.11), sehingga peneliti menyimpulkan hasil fermentasi FOS pada kolon dapat mempengaruhi ekspresi gen proglukagon, sehingga terjadi peningkatan sekresi GLP-1. Peningkatan tersebut tidak dipengaruhi oleh restriksi diet, namun dipengaruhi oleh adanya FOS dalam diet.⁴⁷



Gambar 2.10 Efek FOS terhadap peningkatan kadar GLP-1 di vena porta
Sumber: daftar referensi nomor 47

3. Yamashita dkk melakukan penelitian terhadap pasien DM tipe 2 yang dibagi menjadi dua kelompok, antara lain:

- kelompok perlakuan: 18 pasien DM tipe 2 yang mendapatkan FOS sebanyak delapan gram per hari.
- kelompok kontrol: 10 orang pasien DM tipe 2 yang mendapatkan kontrol berupa lima gram sukrosa.

Seluruh subyek penelitian telah mendapatkan terapi sebelumnya (baik berupa terapi gizi maupun kombinasi dengan obat golongan sulfonilurea), namun tidak memperlihatkan perbaikan kontrol glikemik.¹⁶

Penelitian tersebut berlangsung selama 14 hari dengan mengukur kadar rerata GDP sebelum dan sesudah perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selama penelitian subyek diberikan konseling gizi seimbang dengan komposisi makronutrien, yaitu: karbohidrat 55%, protein 20%, dan lemak 25% dari kebutuhan energi total, dan asupan serat sebanyak enam hingga delapan gram per hari.¹⁶

Hasilnya memperlihatkan bahwa pemberian FOS sebanyak delapan gram per hari bermakna menurunkan rerata kadar GDP sebanyak 15 mg/dL,¹⁶ namun penelitian tersebut tidak mengukur kadar glukosa darah posprandial dan kadar GLP-1.

4. Luo melakukan penelitian pada 12 orang pasien DM tipe 2 rawat jalan, dengan desain *crossover* yang diberikan FOS 20 gram per hari selama empat

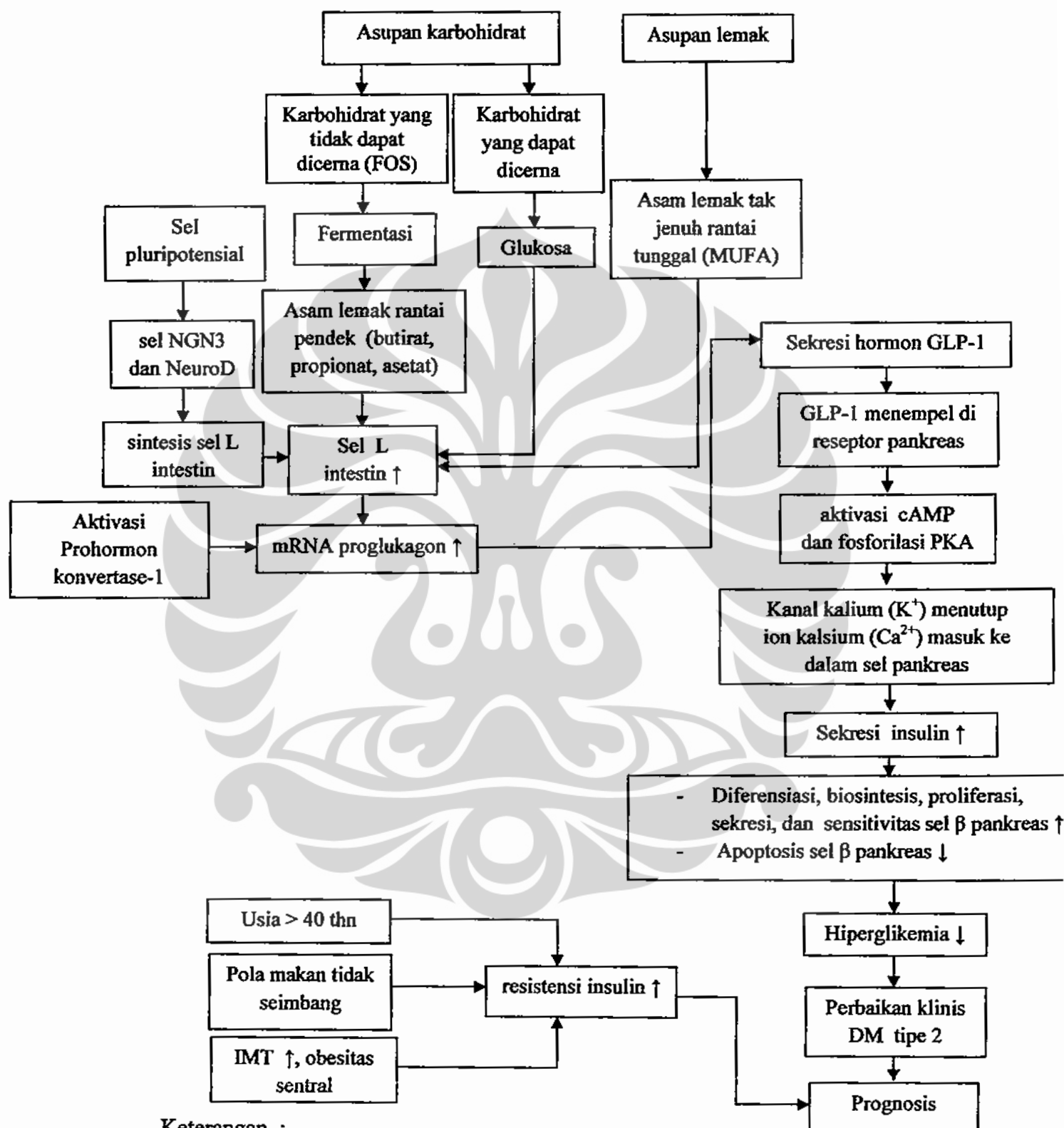
minggu. Subyek tersebut menderita DM selama 11 ± 2 tahun, dengan rerata usia 57 ± 2 tahun dan rerata IMT 28 ± 1 kg/m². Selama penelitian dianjurkan mengonsumsi karbohidrat sebanyak 45–50%, 13–15% protein, dan 33–37% lemak. Hasilnya memperlihatkan tidak ada penurunan bermakna produksi glukosa basal. Peneliti menduga bahwa suplementasi yang diberikan terlalu singkat dan dosisnya kurang optimal, sehingga belum dapat memengaruhi metabolisme glukosa.⁴⁸

5. Penelitian oleh Alles pada 20 orang pasien DM tipe 2 rawat jalan, yang diberikan FOS sebanyak 15 gram per hari selama 20 hari. Hasilnya memperlihatkan tidak ada penurunan bermakna rerata kadar GDP. Pengaturan diet yang dilakukan selama penelitian belum dapat memberikan efek pada kadar glukosa, namun dapat menurunkan BB bermakna ($p=0,008$) pada akhir penelitian. Suplementasi selama 20 hari diduga terlalu singkat untuk memengaruhi metabolisme glukosa.⁴⁹

6. Kandou melakukan penelitian terhadap 40 pasien dengan DM tipe 2, yang terdiri dari 20 subyek diberikan makanan selingan mengandung serat larut berupa 15 gram beta glukukan sebagai kelompok perlakuan, dan 20 orang kontrol yang tidak mendapatkan makanan selingan. Selama empat minggu perlakuan, subyek diberi diet standar DM dengan proporsi asupan karbohidrat, protein, dan lemak masing-masing sebesar 65%, 12%, dan 23%, serta asupan serat harian sebanyak 25 gram per 1000 kalori. Hasilnya memperlihatkan terjadi penurunan bermakna kadar glukosa darah 2 JPP sebesar 43,50 mg/dL pada kelompok yang diberikan 15 gram beta glukukan dibandingkan kontrol.¹⁹

Beta glukukan sebagian besar mengandung serat tidak larut, dan tidak berefek memperlambat pengosongan lambung, penurunan kadar glukosa darah diduga karena mekanisme lain.¹⁹

Kerangka Teori

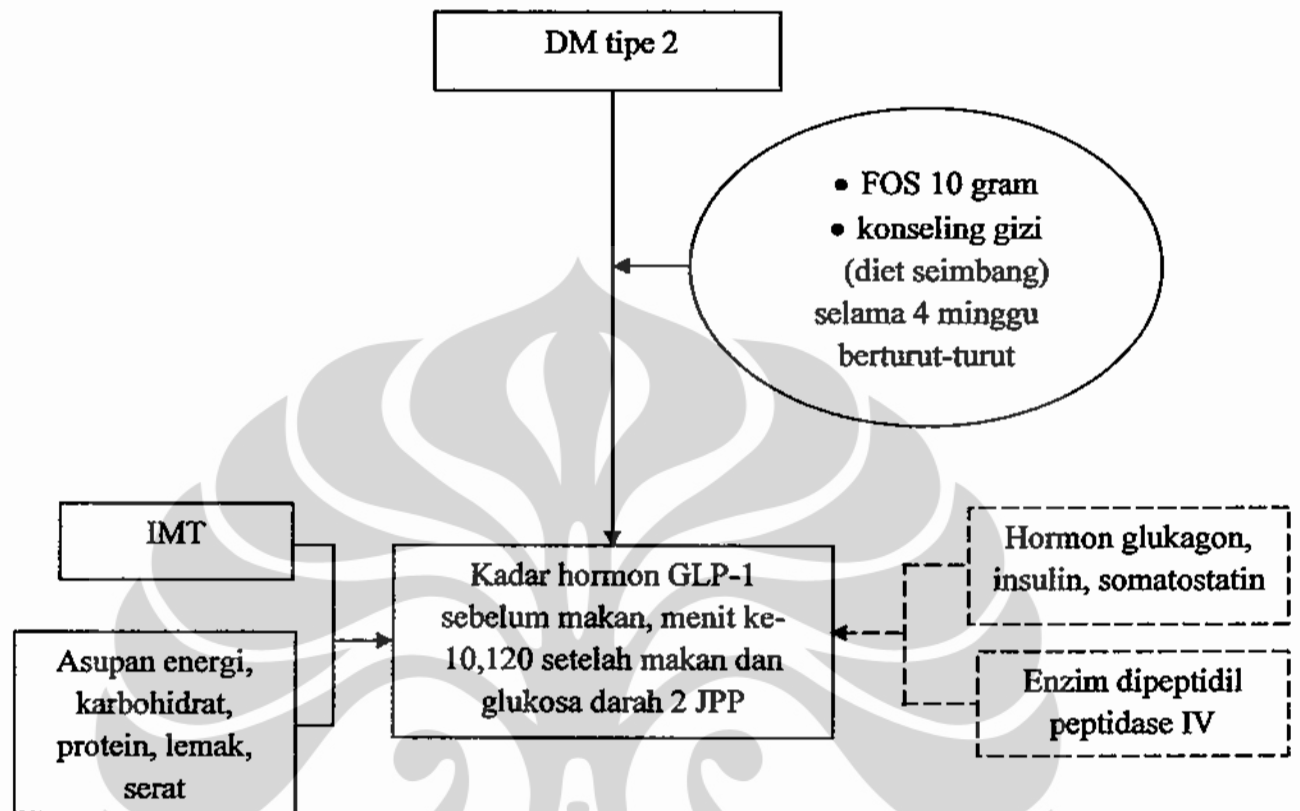


Keterangan :

cAMP : cyclic adenosine monophosphate

PKA : Protein kinase A

Kerangka Konsep



Keterangan :

- : yang diteliti
- - - - -→ : yang tidak diteliti
- : yang diteliti
- : yang tidak diteliti

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental (*pre-post test design*) untuk mengetahui efek pemberian FOS sebanyak 10 gram per hari selama empat minggu berturut-turut disertai dengan konseling gizi terhadap kadar hormon GLP-1 dan glukosa darah 2 JPP (desain ini dipilih karena adanya keterbatasan dana penelitian).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Seleksi sampel penelitian dilakukan di Poliklinik Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RS Umum Pusat Nasional Dr. Ciptomangunkusumo (RSUPNKM), dan Klinik Dokter Keluarga (KDK) FK UI Kayu Putih, Jakarta. Pengumpulan data dimulai dari Maret sampai Juni 2010.

3.3 Bahan Penelitian

3.3.1 Populasi dan subyek

1. Populasi target

Populasi target adalah seluruh pasien DM tipe 2 dengan diagnosis sesuai dengan kriteria Perkeni 2006,⁶ yang mendapat OHO.

2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah seluruh pasien DM tipe 2 rawat jalan yang mendapat OHO di Poliklinik Metabolik Endokrin Penyakit Dalam FKUI/RSUPNKM dan KDK FK UI Kayu Putih, Jakarta mulai Maret sampai Juni 2010.

3. Sampel/subyek penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian, dipilih secara konsekutif dan secara tertulis menyatakan bersedia ikut serta dalam penelitian.

3.3.2 Kriteria penelitian

Kriteria penerimaan:

1. Pasien rawat jalan dengan pengobatan golongan biguanid (metformin) dan atau sulfonilurea/glinid, yang selama dua kali kontrol berturut-turut memperlihatkan kadar glukosa darah 2 JPP > 145 mg/dL .
2. Belum pernah mendapatkan obat yang mengandung GLP-1 *mimetic* atau penghambat enzim DPP IV.
3. Secara tertulis menyatakan kesediaan ikut serta dalam penelitian (*informed consent*) dan memenuhi prosedur yang telah ditentukan dengan menandatangani formulir persetujuan setelah mendapat penjelasan serta membaca lembar penjelasan tentang penelitian ini.

Kriteria penolakan :

1. Pernah dinyatakan dokter mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati yang diketahui dari rekam medik.
2. Mendapat terapi insulin.
3. Sedang hamil atau menyusui yang diketahui dari anamnesis.

Kriteria pengeluaran :

1. Selama periode penelitian subyek menderita sakit yang memerlukan perawatan di rumah sakit.
2. Subyek penelitian mengkonsumsi FOS < 80% dari jumlah total FOS yang ditetapkan.

3.3.3 Besar sampel

Besar sampel yang diperlukan sebagai berikut: ⁵⁰

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) s}{d} \right]^2$$

n : besar sampel minimal.

Z_{α} : deviasi relatif yang menggambarkan derajat kepercayaan dalam pengambilan kesimpulan statistik sebesar 1,96 untuk $\alpha = 0,05$.

Z_{β} : deviasi relatif yang menggambarkan tingkat kekuatan uji statistik dalam menetapkan batas kemaknaan, ditetapkan 0,842 untuk $\beta = 0,20$.

s : simpang baku selisih rerata.

d : perbedaan klinis yang diharapkan (ditetapkan oleh peneliti).

Besar sampel berdasarkan kadar hormon GLP-1:

Besar sampel berdasarkan kadar GLP-1 belum dapat dihitung karena belum ada data yang pasti.

Besar sampel berdasarkan kadar glukosa darah 2 JPP:

s : simpang baku penurunan kadar glukosa darah 2 JPP, yaitu 20,35 mg/dL.¹⁹

d : perbedaan penurunan glukosa darah 2 JPP, yaitu 10 mg/dL (ditentukan oleh peneliti).

Maka besar sampel :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) s}{d} \right]^2$$

$$n = 32,51 \sim 33$$

Jadi besar sampel yang diperlukan sebanyak 33 orang.

3.3.4 Cara pengambilan sampel

Subyek penelitian direkrut dengan metode *consecutive sampling*, setiap subyek yang memenuhi kriteria penelitian akan dimasukkan sebagai sampel penelitian sampai jumlah yang dibutuhkan terpenuhi.

3.3.5 Asupan makanan yang diberikan

Seluruh subyek penelitian diberikan penyuluhan gizi yang berisikan diet seimbang, dihitung berdasarkan kebutuhan energi total dengan rumus *Brocca*.³³ Komposisi makronutrien yang diberikan adalah karbohidrat 55%, protein 20%, dan lemak 25% dari kebutuhan energi total; asupan serat sebanyak 25 gram per 1000 kkal per hari.⁶ Penyuluhan gizi dilakukan sekali seminggu selama perlakuan.

Selain mendapat penyuluhan gizi, subyek penelitian juga diberikan 10 gram FOS dalam bentuk minuman satu kali per hari selama 28 hari. Jumlah FOS yang diberikan selama perlakuan didasarkan pada *generally recognized as safe (GRAS) notification for short chain fructooligosaccharides*, yaitu *accepted intake level (AIL)* FOS yang dapat ditoleransi dengan baik adalah hingga dosis 10 gram per hari.⁴⁴ Subyek penelitian diminta mengonsumsi FOS sesaat setelah makan dan meminumnya sampai habis. Setiap kali datang untuk mengambil minuman, subyek diminta untuk mengembalikan bungkus minuman yang telah diminum seminggu sebelumnya. Apabila subyek tidak datang pada saat jadwal pengambilan minuman, maka peneliti akan melakukan kunjungan rumah untuk memberikan bungkus minuman tersebut.

3.4 Instrumen Pengumpulan Data

3.4.1 Formulir dan lampiran

- Formulir A1 : lembar informasi penelitian
- Formulir A2 : lembar persetujuan
- Formulir A3 : lembar seleksi dan riwayat penyakit
- Formulir A4 : lembar karakteristik demografi subyek
- Formulir B1 : lembar catatan asupan makanan (*food recall* 1 x 24 jam)
- Formulir B2 : lembar catatan asupan makanan (*food record*)
- Formulir B3 : lembar pemeriksaan laboratorium
- Formulir B4 : lembar keluhan subyek
- Lampiran 1 : prosedur pemeriksaan laboratorium
- Lampiran 2 : proses pengolahan minuman
- Lampiran 3 : analisis fisik dan kimia minuman yang diperkaya FOS
- Lampiran 4 : makanan standar tes pembebanan glukosa
- Lampiran 5 : menu diet seimbang sehari⁵¹

3.4.2 Peralatan

- *Dysposable syringe needle* 3 mL dan 5 mL.
- *Vacutainer* berisi EDTA.
- *Vacutainer* berisi Na F.
- *Torniquet* dan kapas alkohol 70%.

- Sentrifugator dan tabung sentrifugator.
- *Abboath*.
- Leukomed
- Timbangan berat badan *microprocessor Seca alpha* dengan ketelitian 0,1 kg.
- Alat ukur tinggi badan *microtoise stature meter 2 m* dengan ketelitian 0,1 cm.
- *Food models*.
- Alat timbangan bahan makanan dengan ketelitian 50 gram.
- *Elisa kit* merk BioVendor untuk mengukur kadar hormon GLP-1.

3.4.3 Spesimen

- Reagen kit pemeriksaan *human* GLP-1.
- Darah vena kubiti sebanyak 13 mL dengan rincian sebagai berikut:
 1. Pemeriksaan sebelum makan (puasa):
 - 3 mL darah untuk pemeriksaan GLP-1 (disimpan dalam tabung berisi EDTA)
 - 2 mL darah untuk pemeriksaan glukosa darah puasa (disimpan dalam tabung berisi Na F)
 2. Pemeriksaan menit ke-10 setelah makan:
 - 3 mL darah untuk pemeriksaan GLP-1 (disimpan dalam tabung berisi EDTA)
 3. Pemeriksaan menit ke-120 setelah makan:
 - 3 mL darah untuk pemeriksaan GLP-1 (disimpan dalam tabung berisi EDTA)
 - 2 mL darah untuk pemeriksaan glukosa darah 2 JPP (disimpan dalam tabung berisi Na F)

3.5 Cara Kerja

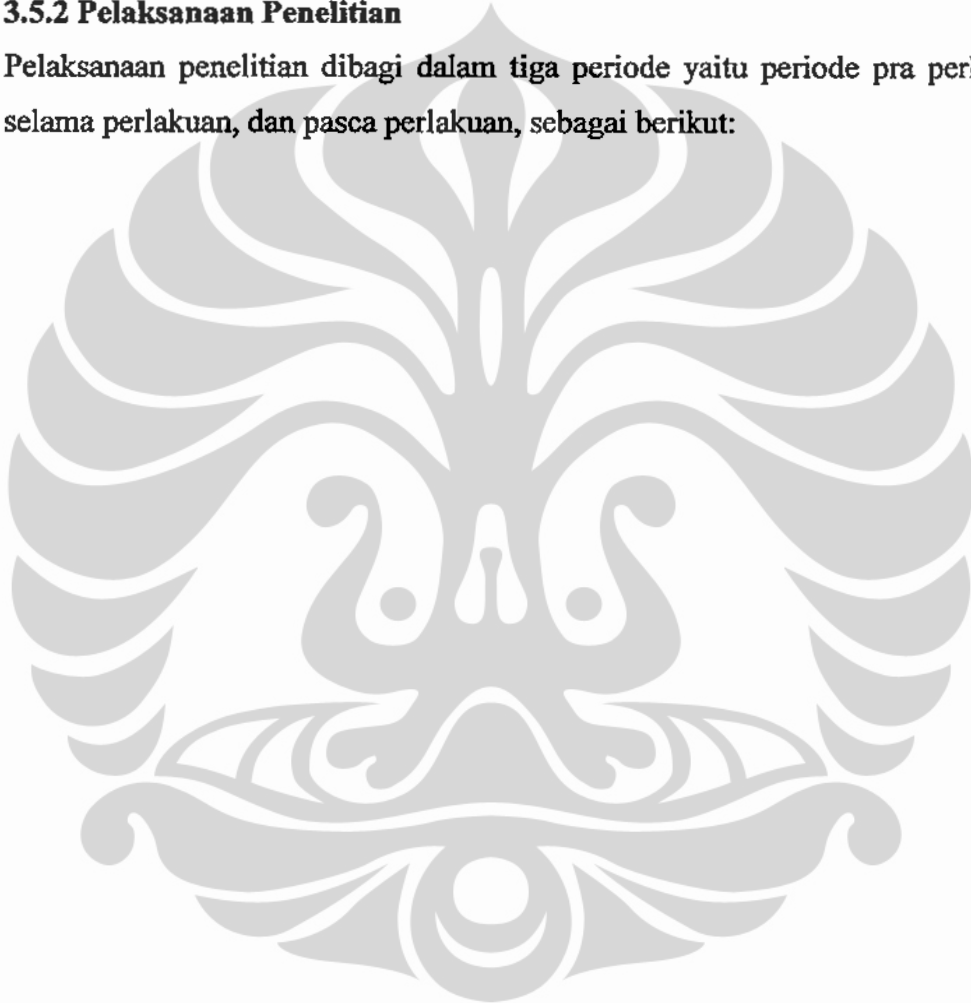
3.5.1 Cara memperoleh subyek penelitian

Setelah mendapat persetujuan penelitian dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia subyek yang memenuhi kriteria penelitian diberi lembar informasi dan dijelaskan mengenai tujuan penelitian, pemeriksaan yang akan

dilakukan, serta manfaat penelitian. Subyek yang menyatakan bersedia ikut serta diminta untuk mengisi dan menandatangani lembar persetujuan yang akan dikembalikan pada peneliti sebagai bukti turut serta dalam penelitian, kemudian dilakukan seleksi dengan memperhatikan kriteria penelitian. Hasilnya dicatat dalam formulir A1 dan A2.

3.5.2 Pelaksanaan Penelitian

Pelaksanaan penelitian dibagi dalam tiga periode yaitu periode pra perlakuan, selama perlakuan, dan pasca perlakuan, sebagai berikut:



Data yang dikumpulkan

Periode pra perlakuan H-15 sampai H0	Periode perlakuan H0	Periode perlakuan H1 sampai H28	Periode pasca perlakuan H29
<p>H-15:</p> <p>1. Wawancara:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skrining untuk mendapatkan subyek penelitian - data karakteristik subyek <p>Hasilnya dicatat dalam formulir A4</p> <p>2. Pemeriksaan antropometri</p> <p>Hasilnya dicatat dalam formulir A3</p> <p>3. Konseling gizi (diet seimbang)</p> <p>H-14:</p> <p>Masa <i>run-in</i> untuk melakukan penyesuaian diet</p>	<p>1. Wawancara asupan makanan dengan metode <i>food recall</i> 1 x 24 jam untuk mendapatkan data asupan karbohidrat, protein, lemak, serat dan FOS. Hasilnya dicatat dalam formulir B1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subyek puasa 10–12 jam, diperiksa kadar GLP-1 sebelum makan, kemudian diberikan makan pagi dengan menu standar mengandung \pm 350 kalori (lampiran 4) <p>4. Pemeriksaan GLP-1 menit ke-10, 120 setelah makan.</p> <p>5. Pemeriksaan glukosa darah 2 JPP</p>	<p>1. <i>Food record</i>: Subyek menerima lembar untuk mencatat asupan makanan (tiga kali seminggu) dengan metode <i>food record</i> (formulir B2). Pencatatan dilakukan setiap minggu, dibawa setiap kontrol (seminggu sekali) untuk diserahkan peneliti dan selanjutnya dievaluasi dan dianalisis</p> <p>2. Subyek mendapat tujuh bungkus minuman diperkaya FOS 10 gram sekali per hari, berturut-turut hingga minggu keempat.</p> <p>3. Dilakukan konseling gizi setiap datang mengambil bungkus minuman.</p> <p>4. Wawancara keluhan atau gangguan selama mendapatkan FOS, hasilnya dicatat dalam formulir B4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Subyek puasa 10–12 jam, diperiksa kadar GLP-1 sebelum makan, kemudian diberikan makan pagi dengan menu standar mengandung \pm 350 kalori <p>1. Pemeriksaan antropometri. Hasilnya dicatat dalam formulir A3.</p> <p>2. Pemeriksaan GLP-1 menit ke-10, 120 setelah makan.</p> <p>3. Pemeriksaan glukosa darah 2 JPP.</p>

3.5.3 Prosedur Pengumpulan Data

1. Wawancara

Pada saat seleksi, wawancara dilakukan dengan menggunakan kuesioner untuk mendapatkan data usia. Wawancara juga dilakukan pada awal perlakuan untuk mendapatkan data asupan makanan dengan metoda *food recall* 1 x 24 jam.

2. Pengukuran antropometri

Pengukuran antropometri dilakukan pada pra perlakuan (H-15), meliputi BB dan TB. Setiap pengukuran dilakukan sebanyak dua kali dan data yang diambil adalah rata-rata dari hasil pengukuran tersebut. Hasil pengukuran digunakan untuk menentukan IMT.

1. Pengukuran BB

Menggunakan alat timbangan berat badan *microprocessor Seca alpha* dengan ketelitian 0,1 kg yang ditempatkan di tempat yang keras, permukaan yang rata dan jarum timbangan menunjukkan angka nol. Alat timbangan harus ditera lebih dahulu. Subyek ditimbang dalam keadaan kandung kencing kosong dan sebelum makan. Subyek berdiri di tengah permukaan timbangan dan melihat lurus ke depan, berdiri tegak tanpa dibantu, tenang, memakai baju seminimal mungkin dan tanpa alas kaki atau kaus kaki.⁵² Hasil pengukuran dicatat dalam formulir A3.

2. Pengukuran TB

Menggunakan *microtoise stature 2 m* dengan ketelitian 0,1 cm yang digantungkan pada dinding setinggi dua meter dari lantai dengan satuan sentimeter tepat pada posisi nol. Pada waktu pengukuran, subyek tanpa alas kaki berdiri pada permukaan datar dan tumit rapat, kepala tegak menempel pada dinding sehingga pandangan tegak lurus dengan sumbu tubuh (*Frankfurt plane*). Bahu relaks, kedua lengan tergantung bebas di sisi tubuh, punggung, bokong, dan tumit menempel pada dinding. Kedua kaki lurus dan kedua lutut rapat. Papan *microtoise* diturunkan sampai menyentuh bagian paling atas kepala dan rambut tertekan. Pengukuran tinggi badan dilakukan saat subyek inspirasi maksimum.⁵² Hasil pengukuran dicatat dalam formulir A3.

3. Pemeriksaan laboratorium

Pada pagi hari setelah subyek berpuasa 10–12 jam semalaman dilakukan pemasangan *abbocath* untuk pengambilan sampel darah di vena kubiti. Pemeriksaan kadar GLP-1 yang pertama dilakukan sebelum makan (saat masih dalam keadaan puasa), kemudian subyek diberi makan pagi dengan kandungan ± 350 kalori yang harus dihabiskan dalam waktu ± 10 menit. Sepuluh menit setelah makan dilakukan pemeriksaan kadar GLP-1 kembali. Selanjutnya pada menit ke-120 setelah makan dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar GLP-1 dan glukosa darah 2 JPP.

Jumlah total darah yang diambil sebanyak ± 13 mL, ditampung dalam *vacutainer* dan dikirim ke laboratorium. Pemeriksaan kadar GLP-1 dilakukan dengan *human GLP-1 ELISA kit*. Hasil pemeriksaan dicatat dalam formulir B3.

4. Penilaian asupan makanan

Data asupan makanan diperoleh dengan metode *food recall* 1 x 24 jam dan *food record*, melalui wawancara dan pencatatan.

Metode *food recall* 1 x 24 jam

Subyek diminta mengingat makanan yang telah dikonsumsi selama 1 x 24 jam sebelumnya pada awal perlakuan dengan menanyakan jenis dan perkiraan jumlah makanan yang dikonsumsi dengan menggunakan ukuran rumah tangga (URT) dan bantuan *food models* sebagai panduan untuk membantu ingatan subyek.⁵² Data semua makanan yang dikonsumsi termasuk cara memasaknya dicatat dengan teliti. Selanjutnya data asupan serat dikonversikan ke dalam ukuran gram menggunakan daftar analisis bahan makanan dan dianalisis dengan program *nutrisurvey* 2007.

Metode *food record*

Subyek diminta mencatat makanan yang dikonsumsi selama 3 kali seminggu (dua kali pada hari kerja dan satu kali pada hari libur selama perlakuan) dalam formulir catatan asupan makanan meliputi jenis dan jumlah makanan (langsung dicatat saat makan). Jumlah makanan diukur menggunakan ukuran standar seperti sendok, gelas, dan lain-lain.⁵²

3.6. Identifikasi Variabel

3.6.1 Variabel bebas

- Asupan makanan (energi, karbohidrat, lemak, serat dan FOS)

3.6.2 Variabel tergantung

- Kadar GLP-1 puasa, menit ke-10, dan 120 setelah makan
- Kadar glukosa darah 2 JPP

3.7 Pengolahan, Analisis, Interpretasi, dan Penyajian Data

3.7.1 Pengolahan data

Data yang diperoleh dari seluruh pemeriksaan (wawancara, antropometri, pemeriksaan glukosa darah 2 JPP dan GLP-1) dikumpulkan, kemudian dilakukan pengolahan data meliputi *editing, coding, entry* dan *cleaning* data menggunakan komputer.

3.7.2 Analisis dan interpretasi data

Data dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS versi 11.5). Analisis data asupan energi, karbohidrat, protein, lemak, dan serat menggunakan program *nutrisurvey* 2007 dan analisis data asupan FOS menggunakan daftar bahan makanan sumber FOS.^{43,44}

Uji statistik yang akan digunakan adalah:

- Untuk mengetahui data mempunyai sebaran normal atau tidak secara analitik digunakan uji Shapiro-Wilk. Bila didapat nilai $p < 0,05$, maka sebaran distribusi tidak normal.
- Bila distribusi normal digunakan rerata dan simpang baku; sedangkan bila distribusi tidak normal digunakan nilai median dan rentangan (minimum-maksimum).
- Untuk menganalisis hubungan antara dua variabel numerik yang berdistribusi normal digunakan uji t berpasangan; sedangkan bila data berdistribusi tidak normal digunakan uji Wilcoxon.⁵³
- Untuk menganalisis asupan makanan selama periode perlakuan:⁵³
 1. Apabila data berdistribusi normal digunakan uji *repeated* Anova
 2. Bila data berdistribusi tidak normal digunakan uji Friedman.

Batas kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 5% dengan ketentuan:

- Bermakna : bila $p < 0,05$
 Tidak bermakna : bila $p \geq 0,05$

3.7.3 Penyajian data

Data disajikan dalam bentuk tekstular, tabular, dan grafik, serta disajikan dalam bentuk tesis dan diuji di hadapan para penguji.

3.8 Batasan Operasional

1. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah pasien DM tipe 2 yang sedang berobat jalan di Poliklinik Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPNCM dan Klinik Dokter Keluarga FK UI Kayu Putih, serta telah memenuhi kriteria penelitian.

2. Usia

Usia ditentukan berdasarkan tanggal lahir yang tertera di Kartu Tanda Penduduk dan ditentukan berdasarkan ulang tahun terakhir. Pada penelitian ini menjadi kelompok usia: 45–54 tahun, 55–64 tahun, 65–75 tahun.

3. Obat golongan biguanid

Golongan biguanid merupakan obat penghambat glukoneogenesis, cara kerja utama yaitu mengurangi produksi glukosa hati dan memperbaiki ambilan glukosa perifer. Golongan biguanid yang biasa dipakai yaitu metformin.³⁰

4. Obat golongan sulfonilurea atau glinid

Obat golongan sulfonilurea maupun glinid memiliki efek meningkatkan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Obat tersebut biasanya diberikan secara kombinasi dengan golongan biguanid. Golongan sulfonilurea yang biasa dipakai yaitu glipizid, glibenklamid, glikazid, glikuidon, dan glimepirid; sedangkan golongan glinid yang sering dipakai yaitu repaglinid dan nateglinid.³⁰

5. Lamanya menderita DM

Lamanya menderita DM adalah waktu pertama kali subyek didiagnosis menderita DM oleh dokter berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorium, dinyatakan dalam hitungan bulan.

6. Status gizi

Kriteria status gizi ditentukan dengan perhitungan IMT, yaitu hasil pembagian BB dalam kilogram dengan TB kuadrat dalam meter (kg/m^2). Klasifikasi status gizi untuk orang dewasa berdasarkan kriteria Asia-Pasifik, sebagai berikut:

Tabel 3.1 Klasifikasi status gizi dewasa Asia-Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
Berat badan kurang	< 18,5
Berat badan normal	18,5-22,9
Berat badan lebih	≥ 23
Berisiko	23-24,9
Obes I	25-29,9
Obes II	≥ 30

Sumber: daftar referensi nomor 6

7. Gangguan fungsi ginjal

Gangguan fungsi ginjal diketahui berdasarkan anamnesis dan catatan rekam medik menunjukkan kadar kreatinin plasma $> 1,2 \text{ g/dL}$.

8. Gangguan fungsi hati

Gangguan fungsi hati diketahui berdasarkan anamnesis dan catatan rekam medik menunjukkan kadar albumin plasma $< 3 \text{ g/dL}$.

9. Hamil atau menyusui

Ditentukan berdasarkan anamnesis.

10. Asupan energi

Asupan energi merupakan besarnya asupan energi yang dikonsumsi per individu per hari yang dihitung berdasarkan jenis aktivitas fisiknya.

Tabel 3.2 Kebutuhan kalori harian

Status gizi	Kalori/ BB idaman		
	Aktivitas santai	Aktivitas sedang	Aktivitas berat
Gemuk	25	30	35
Sedang	30	35	40
Kurus	35	40	40–50

Sumber: daftar referensi nomor 33

Perhitungan BB idaman berdasarkan rumus *Brocca* yang dimodifikasi, sebagai berikut: $TB \text{ (dalam cm} - 100) - 10\%$

Keterangan:

BB= berat badan (kg)

TB=tinggi badan (cm)

Penilaian asupan energi dapat dilihat pada tabel 3.3 berikut.

Tabel 3.3 Interpretasi asupan energi

Asupan	Hasil penilaian	Interpretasi
Energi (kkal/hari)	Melebihi perhitungan KET	Tinggi
	Sesuai perhitungan KET	Cukup
	Kurang dari perhitungan KET	Kurang

Keterangan: Interpretasi ditentukan oleh peneliti, KET= kebutuhan energi total

11. Asupan karbohidrat

Asupan karbohidrat merupakan banyaknya karbohidrat yang dikonsumsi dari makanan sehari-hari yang diketahui dari metode *food recall* 1 x 24 jam pada awal perlakuan, serta metode *food record* tiga kali setiap minggu (dua hari kerja dan satu hari libur) selama perlakuan menggunakan catatan asupan makanan, kemudian dihitung dalam persentase rata-rata terhadap asupan energi total. Klasifikasi asupan karbohidrat dapat dilihat pada tabel 3.4 berikut.

Tabel 3.4 Klasifikasi asupan karbohidrat total

Klasifikasi asupan karbohidrat total	Presentase asupan karbohidrat
Tinggi	> 65% dari energi total
Cukup	45–65% dari energi total
Kurang	< 45% dari energi total

Sumber: daftar referensi nomor 6

12. Asupan protein

Asupan protein merupakan banyaknya protein yang dikonsumsi dari makanan sehari-hari yang diketahui dari metode *food recall* 1 x 24 jam pada awal perlakuan, serta metoda *food record* tiga kali setiap minggu (dua hari kerja dan satu hari libur) selama perlakuan menggunakan catatan asupan makanan, kemudian dihitung dalam persentase rata-rata terhadap asupan energi total. Klasifikasi asupan protein dapat dilihat pada tabel 3.5 berikut.

Tabel 3.5 Klasifikasi asupan protein total

Klasifikasi asupan protein total	Presentase asupan protein
Tinggi	> 20% dari energi total
Cukup	10–20% dari energi total
Kurang	< 10% dari energi total

Sumber: daftar referensi nomor 6

13. Asupan lemak

Asupan lemak merupakan banyaknya lemak yang dikonsumsi dari makanan sehari-hari yang diketahui dari metode *food recall* 1 x 24 jam pada awal perlakuan, serta metoda *food record* tiga kali setiap minggu (dua hari kerja dan satu hari libur) selama perlakuan menggunakan catatan asupan makanan, kemudian dihitung dalam persentase rata-rata terhadap asupan energi total. Klasifikasi asupan lemak dapat dilihat pada tabel 3.6 berikut.

Tabel 3.6 Klasifikasi asupan lemak total

Klasifikasi asupan lemak total	Presentase asupan lemak
Tinggi	> 25% dari energi total
Cukup	20–25% dari energi total
Kurang	< 20% dari energi total

Sumber: daftar referensi nomor 6

14. Asupan serat dan FOS

Asupan serat merupakan banyaknya serat yang dikonsumsi dari buah dan sayur per hari, sedangkan asupan FOS merupakan banyaknya bahan makanan sumber FOS yang diketahui dari metode *food recall* 1 x 24 jam pada awal perlakuan. Selama periode perlakuan asupan serat diketahui dari metode *food record* tiga kali setiap minggu (dua hari kerja dan satu hari

libur), dan tambahan asupan FOS dari minuman yang dicatat dengan metode *food record* tiga kali setiap minggu. Klasifikasi asupan serat per hari dapat dilihat pada tabel 3.7 berikut.

Tabel 3.7 Klasifikasi asupan serat per hari

Klasifikasi asupan serat	Asupan serat (gram)
Cukup	25/1000 kkal
Kurang	< 25/1000 kkal

Sumber: daftar referensi nomor 6

15. **Konseling gizi**

Konseling gizi merupakan suatu proses untuk membantu menentukan apakah seseorang bersedia mengikuti program terapi diet, memilih cara yang sesuai dengan kondisinya dan menjalankan terapi diet secara efektif. Konseling gizi dilakukan setiap minggu pada saat subyek mengambil bungkus minuman.

16. **Kadar GLP-1**

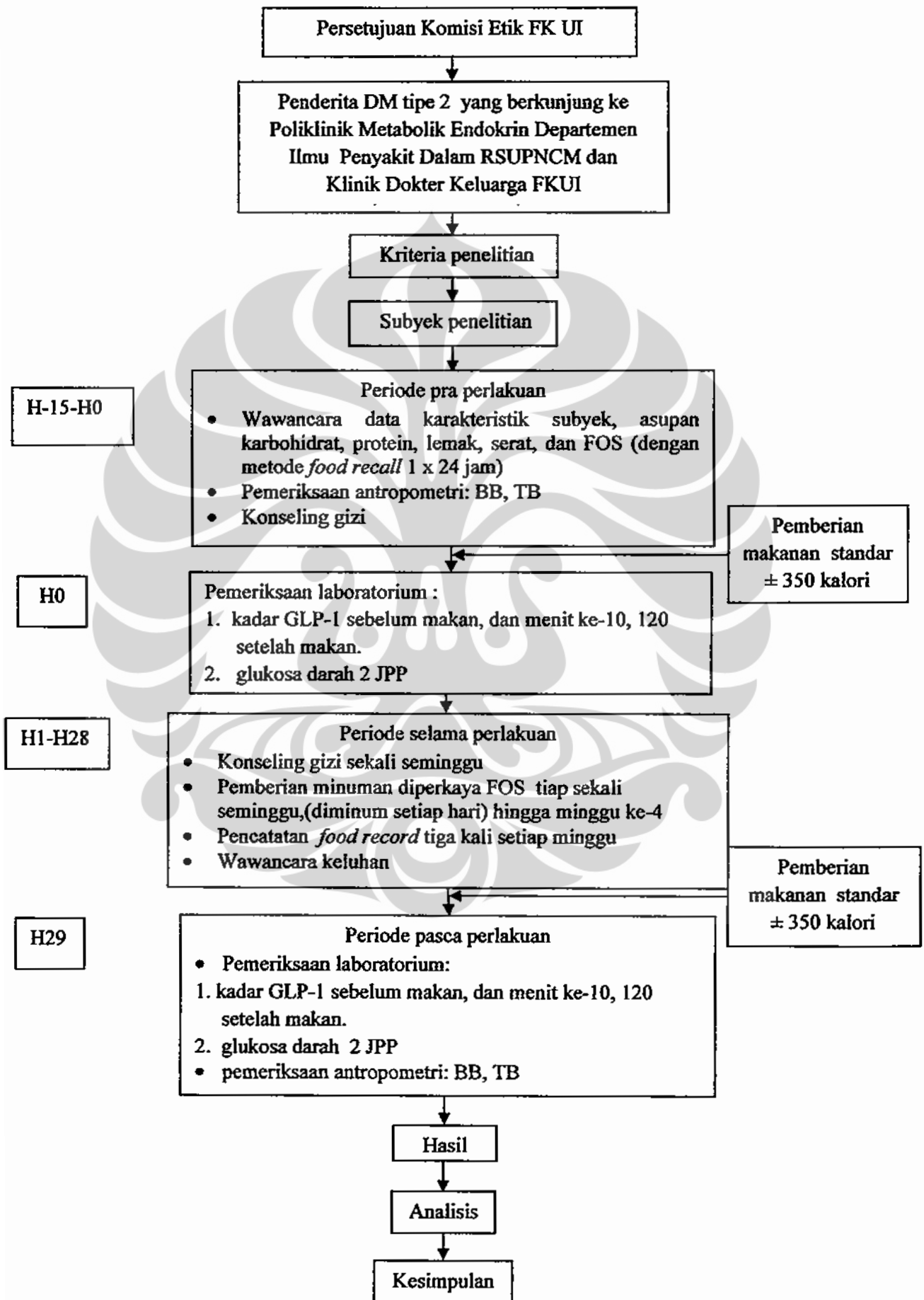
Pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar GLP-1 puasa sebagai data dasar dan pada menit ke-10, 120 setelah makan untuk melihat kurva perubahan kadar GLP-1. Pengukuran kadar GLP-1 dilakukan dengan menggunakan ELISA kit.

17. **Kadar glukosa darah 2 JPP**

Berdasarkan kriteria pengendalian DM, klasifikasi kadar glukosa darah 2 JPP, adalah: ⁶

- 80–144 mg/dL : baik
- 145–179 mg/dL : sedang
- ≥ 180 mg/dL : buruk

Alur Penelitian



Tabel 3.8 Variabel indikator matriks

Variabel	Indikator	Skala	Metode	Referensi
Karakteristik	Usia	Rasio	–	–
Karakteristik	Jenis kelamin	Nominal	–	–
Lamanya menderita DM	bulan	Rasio	--	--
Status Gizi	IMT = BB/TB^2 (kg/m^2) ²	Kategori	Antropometri	Perkeni, 2006
Asupan makanan	Energi, karbohidrat, protein, lemak, serat, FOS	Rasio	<i>Food recall</i> 1 x 24 jam dan <i>food record</i>	Gibson, 2005
GLP-1	Kadar GLP-1 plasma (ng/mL)	Rasio	<i>Human ELISA</i>	BioVendor
Glukosa darah 2 JPP	Kadar glukosa darah 2 JPP (mg/dL)	Rasio	Pengukuran glukosa plasma	Perkeni, 2006

BAB 4

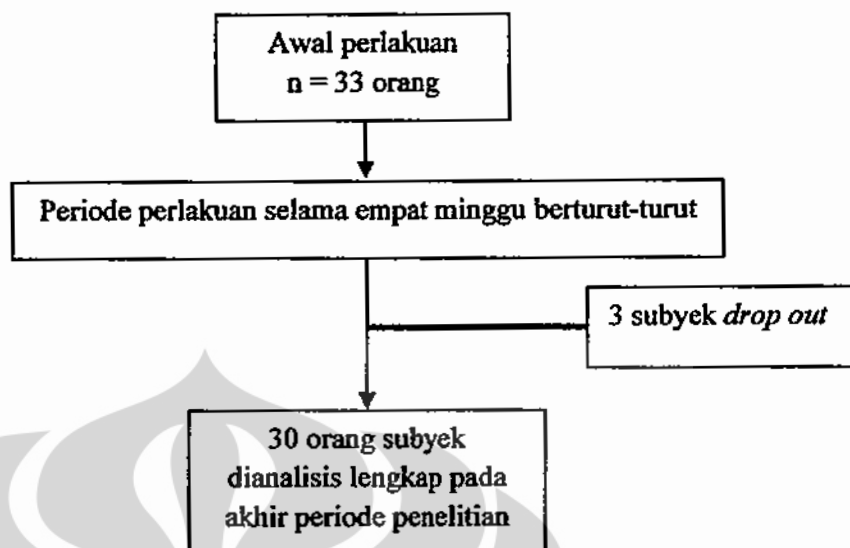
HASIL PENELITIAN

Pengumpulan data dilakukan mulai 1 Maret 2010 di Poliklinik Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPNCM, dan dikarenakan sulit mendapat subyek yang memenuhi kriteria penelitian, maka selanjutnya subyek diambil dari Klinik Dokter Keluarga FK UI Kayu Putih mulai 17 Maret hingga 29 Juni 2010.

Perekrutan subyek dilakukan secara *consecutive sampling*⁵⁴ pada penderita DM tipe 2 yang memenuhi kriteria, dan selanjutnya diberikan penjelasan mengenai penelitian yang dilakukan. Kemudian subyek (sejumlah 33 orang) diminta menandatangani lembar persetujuan keikutsertaan penelitian.

Pada periode pra perlakuan (awal penelitian) dilakukan penilaian asupan makanan (dengan metode *food recall*), pengukuran antropometri, dan pemeriksaan darah (kadar glukosa darah dan hormon GLP-1). Setelah dilakukan pemeriksaan, kemudian kepada subyek diberi penjelasan mengenai cara pencatatan makanan dan diminta untuk mencatat makanan yang dikonsumsi selama tiga hari dalam seminggu (*food record*), selama empat minggu. Penyuluhan gizi dilakukan sekali seminggu selama empat minggu sambil mengembalikan catatan *food record*. Pada akhir perlakuan dilakukan pemeriksaan darah dan pengukuran antropometri.

Selama pengumpulan data, dua orang subyek dikeluarkan, satu orang karena diketahui menderita nefropati diabetikum, dan satu orang menolak minum FOS. Pada akhir periode perlakuan, satu subyek dikeluarkan lagi karena sakit, sehingga tidak hadir saat pengambilan darah. Subyek yang memiliki data lengkap berjumlah 30 orang (90,9% dari jumlah sampel yang diperlukan).



Gambar 4.1 Alur penelitian yang dilakukan

4.1 Data Awal

4.1.1 Karakteristik usia, jenis kelamin, dan status gizi

Rerata usia subyek adalah $60,3 \pm 8,26$ tahun, dengan kelompok usia terbanyak 55–64 tahun, dan 23 di antaranya (76,7%) adalah perempuan. Berdasarkan status gizi, 50% subyek tergolong obesitas. Rentang waktu lamanya menderita DM subyek penelitian adalah 84(1–300) bulan. Karakteristik demografi selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.1 berikut.

Tabel 4.1 Sebaran subyek penelitian menurut usia, jenis kelamin dan status gizi (n=30)

Variabel	Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)	45–54 tahun	6	20
	55–64 tahun	15	50
	65–75 tahun	9	30
Jenis Kelamin	Laki-laki	7	23,3
	Perempuan	23	76,7
Status Gizi	Normal	7	23,3
	Berisiko	8	26,7
	Obes I	13	43,3
	Obes II	2	6,7

4.1.2 Asupan gizi sebelum perlakuan

Sebaran subyek penelitian berdasarkan asupan energi, karbohidrat, protein, lemak, serat, dan FOS dapat dilihat pada tabel 4.2–4.3 berikut.

Tabel 4.2 Sebaran subyek berdasarkan asupan energi dan nutrisi pra perlakuan

Variabel	Hasil
Asupan energi (kal)	1649,85 (1050,3–2785) [#]
% Asupan energi/KET	128,28 (70,73–237,7) [#]
% Asupan karbohidrat/KET	74,5 (45–114,6) [#]
% Asupan protein/KET	19,5 (7–40,9) [#]
% Asupan lemak/KET	39,9 (17,6–89,2) [#]
Asupan serat (g)	12,75 (2,4–29,9) [#]
Asupan FOS (g)	0,1 (0–2,5) [#]

KET : Kebutuhan energi total

= median (minimum-maksimum)

Seluruh asupan zat gizi memperlihatkan rentang yang luas, sedangkan asupan FOS yang berasal dari bahan makanan sumber jumlahnya sangat sedikit, bahkan sejumlah 10 orang (30%) tidak mengonsumsi bahan makanan sumber FOS.

4.2 Asupan Gizi Selama Perlakuan

Tabel 4.3 Asupan energi dan nutrisi subyek selama perlakuan

Variabel	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4	Nilai p ^{**}
Asupan Energi (kal)	1349,50 (624,7–2180) [#]	1172,50 (491–2028,1) [#]	1260,70 (545,1–2102,5) [#]	1262,45 (714,8–1880,5) [#]	0,668*
% Asupan energi/KET	98,16 (54,7–182,3) [#]	96,78 (33,7–221,8) [#]	90,96 (53,3–213,3) [#]	95,75 (51,4–207,2) [#]	0,668*
%Asupan karbohidrat/KET	44,55 (29,8–93,4) [#]	45,95 (24,3–97,8) [#]	45,11 (28,8–102) [#]	47 (26,9–104,5) [#]	0,976*
% Asupan protein/KET	13,85 (4,8–28,7) [#]	13,20 (4,2–38) [#]	12,15 (4,9–34,6) [#]	11,80 (6–30,7) [#]	0,548*
% Asupan lemak/KET	33,10 (12,3–60,7) [#]	28,65 (3,2–76,1) [#]	29,45 (11,4–83,2) [#]	29,30 (14,5–73,2) [#]	0,615*
Asupan serat (g/1000 kal)	10,90 (5,8–27,6) [#]	12,25 (4,9–22,1) [#]	9,25 (4,1–20,6) [#]	10,60 (3,2–28,5) [#]	0,033
Asupan FOS (gram)†	0,30 (0–4,2) [#]	0,30 (0–2,4) [#]	0,55 (0–3,2) [#]	0,25 (0–1,7) [#]	0,648*

= median (minimum-maksimum); † = asupan FOS dari bahan makanan sumber

* = tidak bermakna; ** = dihitung menggunakan uji Friedman

Asupan energi, karbohidrat, protein, dan lemak selama periode perlakuan tidak menunjukkan perbedaan dari minggu per minggu, sedangkan asupan serat memperlihatkan adanya perbedaan ($p=0,03$), namun perbedaan tersebut tidak mempengaruhi hasil akhir kadar GLP-1 dan glukosa darah 2 JPP. Asupan FOS dari bahan makanan sumber selama perlakuan tidak menunjukkan perbedaan ($p=0,648$), pada perhitungan apabila ditambahkan suplementasi FOS juga tidak memperlihatkan perbedaan ($p=0,065$ dengan *Greenhouse-Geisser of sphericity* 0,679).

Tabel 4.4 Sebaran subyek berdasarkan kategori persentase asupan dibandingkan kebutuhan (n=30)

Klasifikasi	Minggu ke-1 (%)	Minggu ke-2 (%)	Minggu ke-3 (%)	Minggu ke-4 (%)
% Asupan energi/KET				
Tinggi	30	20	6,7	13,3
Cukup	36,7	46,7	56,7	50
Kurang	33,3	33,3	36,7	36,7
% Asupan karbohidrat/KET				
Tinggi	20	16,7	6,7	20
Cukup	26,7	36,7	46,7	36,7
Kurang	53,3	46,7	46,7	43,3
% Asupan lemak/KET				
Tinggi	63,3	63,3	66,7	63,3
Cukup	16,7	13,3	16,7	20
Rendah	20	23,3	16,7	16,7
Asupan serat (g/1000 kal)				
Cukup	3,3	-	-	3,3
Kurang	96,7	100	100	96,7

Tabel 4.4 memperlihatkan 50% subyek tergolong asupan energi yang cukup, namun asupan karbohidrat dan serat termasuk dalam kategori kurang. Hal sebaliknya didapatkan asupan lemak pada sebagian besar subyek (63,3%) termasuk dalam kategori tinggi.

4.3 Indeks Massa Tubuh, Kadar GLP-1 dan Glukosa Darah

Pengukuran ketiga variabel tersebut di atas tidak memperlihatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$) pada awal dan akhir perlakuan. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.5 berikut.

Tabel 4.5 Indeks Massa Tubuh, Kadar GLP-1 dan glukosa darah pada awal dan akhir penelitian

Variabel	Awal penelitian	Akhir penelitian	Nilai p
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	25,3 ± 3,30	25,3 ± 3,33	0,968*t
GLP-1 (ng/mL)			
Puasa	3,10 (1,33–6,37) [#]	3,03 (1,68–5,36) [#]	0,128*w
Menit ke-10	3,28 (2,08–6,03) [#]	3,19 (2,09–7,48) [#]	0,992*w
Menit ke-120	3,04 (1,24–5,77) [#]	3,02 (1,92–6,05) [#]	0,910*w
Glukosa darah 2 JPP (mg/dL)	198,5 (111–376) [#]	211 (108–403) [#]	0,861*w

[#] = median (minimum-maksimum); * = tidak bermakna

t = uji T berpasangan; w = wilcoxon



BAB 5 PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian dengan desain eksperimental (*pre-post test design*) untuk mengetahui efek pemberian FOS sebanyak 10 gram per hari selama empat minggu berturut-turut disertai dengan konseling gizi terhadap kadar hormon GLP-1 dan glukosa darah 2 JPP pada 30 orang pasien DM tipe 2.

5.1 Keterbatasan Penelitian

5.1.1 Metode penelitian

Desain yang dipilih adalah eksperimental (*pre-post test design*) karena keterbatasan biaya, namun dengan tidak adanya kelompok kontrol menyebabkan hasil yang didapat tidak dapat dibedakan apakah tanpa perlakuan akan memberikan hasil yang serupa.⁵⁵

5.1.2 Penilaian asupan gizi

Penilaian asupan energi, karbohidrat, protein, lemak, serat, dan FOS sebelum perlakuan menggunakan metode *food recall*, sedangkan *food record* digunakan untuk menilai asupan selama perlakuan.

Metode *food recall* memiliki keterbatasan, yaitu sangat dipengaruhi oleh daya ingat subyek. Selain itu, subyek dapat menambahkan atau mengurangi jenis makanan yang dilaporkan (*flat slope syndrome*). *Food recall* yang hanya dilakukan 1 x 24 jam (satu hari) tidak mampu untuk memperlihatkan kebiasaan makan subyek.^{52,56}

Metode *food record* merupakan metode yang lebih lengkap dalam menggambarkan asupan makan karena subyek diminta mencatat semua makanan dan minuman yang dikonsumsi. Penelitian ini menggunakan *food record* tiga hari dalam seminggu, yang mencakup dua hari kerja dan satu hari libur, untuk mengantisipasi adanya perubahan kebiasaan makan pada hari libur.

Metode *food record* juga memiliki keterbatasan, yaitu adanya kemungkinan subyek lupa mencatat porsi makanan yang dikonsumsi, bahkan tidak mencatat porsi makanan dan minuman dengan tepat karena subyek kurang

mampu memerkirakan porsi yang dikonsumsi. Subyek juga kadang lupa mencatat makanan kecil yang dikonsumsi karena dianggap porsiya sedikit. Seringkali terjadi perbedaan persepsi porsi makanan antara subyek dengan peneliti, karena makanan yang dimaksud tidak ada dalam *food model*. Dari empat orang subyek (13,3%), salah satu diantaranya (3,3%) buta huruf, meminta bantuan keluarga satu rumah untuk mencatat formulir *food record*, yang dikhawatirkan jumlah konsumsi makanan dan minuman menjadi kurang tepat. Pencatatan *food record* memiliki kelemahan yang lain, yaitu adanya kemungkinan subyek mengubah kebiasaannya.

5.1.3 Pemeriksaan laboratorium

Dalam penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar GDP dan glukosa darah 2 JPP. Subyek cenderung berusaha mengatur pola makan dalam beberapa hari menjelang pemeriksaan, sehingga nilai glukosa darah dapat tidak menggambarkan keadaan sebenarnya. Untuk mengurangi keterbatasan tersebut, maka subyek diminta berpuasa selama 10–12 jam, dan mengonsumsi makanan standar yang telah disediakan.

Pemeriksaan kadar GLP-1 memiliki keterbatasan, yaitu hormon tersebut cepat didegradasi dalam tubuh, sehingga sulit menentukan waktu puncak sekresinya.^{9,11} Sekresi GLP-1 ditentukan oleh jenis komposisi makanan yang dikonsumsi¹¹ dan lamanya waktu yang diperlukan dalam menghabiskan makanan. Untuk menghindari terjadinya bias disediakan makanan standar dengan porsi dan jenis yang seragam, dan subyek diminta menghabiskan makanan dalam waktu maksimal sepuluh menit. Pengambilan darah dilakukan pada waktu yang relatif sama (antara pukul 08.00 sampai 11.00) untuk mengantisipasi variasi diurnal. Hormon GLP-1 dimetabolisme dalam hati dan didegradasi di ginjal, oleh karenanya untuk menghindari bias subyek dengan gangguan fungsi hati dan ginjal tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

5.2 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian yang diikutsertakan dalam analisis sejumlah 30 orang, terdiri dari tujuh orang laki-laki (23,3%) dan 23 orang perempuan (76,7%). Proporsi

perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, sesuai dengan prevalensi DM tipe 2 di dunia, bahwa penderita DM pada kelompok usia di atas 60 tahun lebih banyak pada perempuan.⁴ Hal tersebut sejalan dengan subyek penelitian ini yang memperlihatkan di antara subyek perempuan, terdapat 12 orang (52,2%) yang berusia di atas 60 tahun. Selain itu, lebih banyaknya subyek perempuan dalam penelitian ini dimungkinkan karena perempuan lebih banyak memiliki waktu luang untuk datang berobat dibandingkan laki-laki.

Rerata usia subyek pada penelitian ini adalah $60,3 \pm 8,26$ tahun, dengan kelompok usia terbanyak pada usia 55–64 tahun. Hal tersebut sesuai dengan prevalensi DM tipe 2, bahwa di negara berkembang prevalensi DM lebih banyak pada kelompok usia 45–64 tahun. Hal berbeda pada penelitian Andayani yang memperlihatkan rerata usia penderita DM tipe 2 $49,88 \pm 5,87$ tahun.⁵⁷

Sebagian besar subyek (50%) tergolong obesitas, dengan frekuensi tertinggi obesitas derajat I (43,3%). Rerata IMT subyek pada penelitian ini adalah $25,3 \pm 3,3$ kg/m². Nilai yang hampir serupa didapatkan pada penelitian Ambarwati dengan rerata IMT $26,6 \pm 3,7$ kg/m² pada subyek DM tipe 2 yang terkontrol (GDP 80–125 mg/dL, 2 JPP 80–179 mg/dL, HbA1c < 8%), dan $25,7 \pm 1,5$ kg/m² pada subyek DM tidak terkontrol (GDP ≥ 126 mg/dL, 2 JPP ≥ 180 mg/dL, HbA1c 8–12%),⁷ dan pada penelitian Andayani memperlihatkan rerata IMT hampir serupa, yaitu $26,11 \pm 4,85$ kg/m².⁵⁷

Obesitas sentral yang ditandai dengan meningkatnya jumlah sel adiposit pada jaringan viseral menyebabkan terjadinya peningkatan ALB dalam sirkulasi, dan produksi sel lemak lainnya, serta mengakselerasi proses glukoneogenesis. Peningkatan ALB juga menyebabkan sekresi insulin menjadi kurang optimal, mengakibatkan peningkatan produksi glukosa hati, dan kurang optimalnya ambilan glukosa di jaringan perifer, yang apabila tidak dikendalikan akan memperburuk kondisi penderita DM.^{20,58}

Oleh karenanya, nilai IMT merupakan salah satu parameter dalam menentukan kriteria pengendalian DM. Subyek pada penelitian ini memperlihatkan kriteria pengendalian DM yang buruk,⁶ karena memiliki rerata IMT di atas 25 kg/m², yang tampaknya masih merupakan masalah bagi

penderita DM pada umumnya. Pengaturan BB untuk menghindari komplikasi lebih lanjut penting dilakukan. Subyek penelitian tersebut telah mendapat konseling gizi, baik sebelum maupun selama perlakuan, namun tampaknya masih sulit untuk mencapai kriteria IMT yang dianjurkan. Hal tersebut terlihat setelah perlakuan cenderung terjadi peningkatan IMT (tabel 4.5), meskipun peningkatan tersebut tidak bermakna ($p>0,05$).

5.3 Asupan Gizi

5.3.1 Asupan energi

Asupan energi memperlihatkan rentang yang luas antara minggu per minggu, namun apabila dilihat dari sebaran frekuensi asupan energi pada sebagian besar subyek termasuk dalam kategori cukup. Pada minggu pertama asupan energi untuk ketiga kategori (tinggi, cukup, kurang) hampir seimbang, namun pada minggu berikutnya setelah mendapat konseling gizi asupan energi tergolong dalam kategori cukup (50%). Hal tersebut karena sebagian besar subyek adalah perempuan yang umumnya memiliki berat badan lebih, sehingga mereka berusaha mengatur asupan makanannya. Kebutuhan energi menurun pada usia di atas 40 tahun,⁶ oleh karenanya diet seimbang sesuai dengan usia merupakan hal yang penting untuk dilakukan.

5.3.2 Asupan karbohidrat

Nilai asupan karbohidrat memperlihatkan rentang yang luas seperti yang tercantum pada tabel 4.3. Berdasarkan tabel sebaran frekuensi (tabel 4.4) memperlihatkan asupan karbohidrat pada sebagian subyek termasuk klasifikasi kurang ($< 45\%$ dari energi total).⁶ Hal tersebut karena beberapa orang dari subyek kurang dapat memahami bahan makanan sumber karbohidrat, meskipun telah mendapat konseling gizi sebelumnya. Selama periode perlakuan seluruh subyek mendapatkan konseling gizi kembali setiap minggu, yang memberi pemahaman baru pada mereka bahwa selama ini asupan makanannya mengandung tinggi karbohidrat. Hal tersebut berpengaruh pada sebagian subyek untuk mengurangi asupan karbohidrat, bahkan sebagian subyek sangat membatasi asupan karbohidrat, selanjutnya beralih lebih banyak mengonsumsi

lauk-pauk karena ingin mencapai kadar glukosa darah yang optimal. Sedangkan sebagian subyek yang lain tetap mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat, karena bahan makanan sumbernya relatif murah dan mudah didapat.

Pembatasan asupan karbohidrat menyebabkan terjadinya peningkatan rasio glukagon terhadap insulin, yang menginduksi proses glukoneogenesis dan glikogenolisis agar kadar glukosa di sirkulasi tetap stabil. Peningkatan glukagon tersebut pada pasien DM menyebabkan kadar glukosa darah semakin meningkat, yang akan memperburuk kontrol glukosa.⁵⁹

5.3.3 Asupan lemak

Asupan lemak pada 19 orang subyek (63,3%) termasuk dalam klasifikasi tinggi (> 25% dari energi total).⁶ Penyebab tingginya asupan lemak diperkirakan karena setelah mendapat konseling gizi, subyek cenderung membatasi asupan karbohidrat dan beralih ke makanan sumber protein dan lemak. Penyebab lainnya subyek lebih sering mengolah makanan dengan cara menggoreng karena dinilai lebih praktis dan lebih meningkatkan cita rasa makanan.

Pembatasan asupan lemak merupakan hal yang penting dalam penanganan diet DM, karena hiperlipidemia yang umum terjadi pada penderita DM merupakan faktor risiko utama terjadinya komplikasi kardiovaskular. Asupan tinggi lemak mengakibatkan peningkatan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa intrasel. Lemak berefek menurunkan jumlah reseptor insulin, transport glukosa ke dalam sel lemak dan otot rangka, dan aktivitas metabolisme yang distimulasi insulin.²⁴

5.3.4 Asupan serat

Jumlah asupan serat harian memperlihatkan bahwa sebagian besar subyek penelitian (96,7%) termasuk dalam klasifikasi kurang (<25 gram/1000 kalori).⁶ Hal serupa dinyatakan dalam Riskesdas 2007, bahwa sebagian besar (93,6%) orang Indonesia kurang makan buah dan sayur.⁶⁰ Perkeni menganjurkan konsumsi serat harian minimal 25 gram per 1000 kalori,⁶ namun hal tersebut sulit dilakukan karena salah satu makanan sumber serat, yaitu buah-buahan harganya relatif lebih mahal dibandingkan makanan sumber karbohidrat

(singkong, talas, ubi, ketela, ketan, krakers) dan lemak (minyak goreng, santan). Tingkat toleransi saluran cerna turut memengaruhi konsumsi serat, subyek dengan usia lanjut mengeluh timbul gangguan saluran cerna apabila mengonsumsi banyak serat. Konsumsi serat harian sebanyak 14 gram per 1000 kalori berefek menurunkan kadar glukosa, hiperinsulinemia, dan lipemia pada subyek DM.³¹ Serat yang memiliki efek pada kadar glukosa terutama jenis serat larut,³⁷ antara lain β glukukan berefek menurunkan kadar GDP dan glukosa darah 2 JPP pada subyek DM tipe 2,¹⁹ sedangkan makanan yang diperkaya dengan *psyllium* dapat menurunkan beban glikemik pada makanan.⁷

Meningkatnya asupan serat memberikan efek positif dalam memperbaiki metabolisme glukosa, karena serat menghambat sintesis *nonesterified fatty acid* (NEFA) plasma yang pada penderita DM jumlahnya cenderung meningkat. Tingginya konsentrasi NEFA pada DM menyebabkan terjadinya gangguan kerja insulin, sehingga ambilan glukosa pada jaringan yang sensitif insulin tidak maksimal. Menurunnya konsentrasi NEFA akan mengurangi laju lipolisis, akibatnya jumlah ALB plasma juga menurun, yang menyebabkan ambilan glukosa di jaringan menjadi lebih optimal. Selain itu, makanan tinggi serat berefek memperlambat absorpsi glukosa, sehingga dapat meminimalkan terjadinya hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Hiperglikemia yang terjadi secara terus menerus akan berakibat terganggunya sekresi dan sensitivitas insulin. Oleh karenanya, asupan tinggi serat secara tidak langsung dapat mengurangi toksisitas glukosa.⁶¹

5.3.5 Asupan FOS

Asupan FOS subyek sebelum perlakuan rendah (0,1 (0–2,5) gram), dan jumlah tersebut berbeda dengan tingkat konsumsi FOS di negara Eropa sebesar 3–11 gram, dan Amerika Utara 1–4 gram.³⁷

Jumlah konsumsi FOS dari bahan makanan sumber selama perlakuan tetap rendah dan dari minggu ke minggu tidak menunjukkan perbedaan (tabel 4.3). Rendahnya konsumsi FOS sebelum perlakuan karena makanan yang mengandung FOS masih terbatas jenisnya. Belum terdapat daftar komposisi FOS dalam bahan makanan di Indonesia, hal tersebut disebabkan biaya analisis

untuk golongan oligosakarida biayanya mahal dan sulit dilakukan. Daftar bahan makanan sumber FOS yang tercantum dalam *food drug administration* (FDA) kebanyakan berasal dari luar negeri, yang tidak sesuai dengan jenis makanan di Indonesia.

Fermentasi FOS berupa komponen SCFA berperan dalam meningkatkan jumlah GLP-1,¹² di mana GLP-1 merupakan stimulan sekresi insulin yang poten baik *in vivo* maupun *in vitro*.²⁴ Asetat, yaitu salah satu komponen SCFA yang dihasilkan dari fermentasi FOS juga bermanfaat memperbaiki ambilan glukosa di jaringan sensitif insulin melalui penurunan lipolisis dan konsentrasi ALB.¹⁷

Studi Delzenne yang dilakukan pada hewan coba memperlihatkan konsumsi FOS meningkatkan jumlah sel L intestin, yang diperlihatkan dengan peningkatan bermakna sel NGN3 dan NeuroD. Sel tersebut berperan meningkatkan sintesis hormon GLP-1 melalui ekspresi gen proglukagon.¹⁴ Studi Delzenne lainnya menyimpulkan bahwa konsumsi FOS dapat meningkatkan kadar GLP-1 karena adanya peningkatan aktivitas prohormon konvertase.¹⁵ Penelitian pada hewan coba memperlihatkan bahwa hasil fermentasi FOS di dalam kolon dapat mempengaruhi ekspresi gen proglukagon, sehingga terjadi peningkatan sekresi GLP-1.⁴⁷

Keluhan yang terjadi selama pemberian FOS, yaitu: dua orang (6,7%) mual, tiga orang (10%) diare, dan empat orang (13,3%) sering buang angin. Keluhan mual disebabkan FOS cepat membuat rasa penuh di lambung, sedangkan keluhan sering buang angin karena adanya peningkatan produk fermentasi FOS, diantaranya SCFA dan gas (hidrogen, karbondioksida dan metan).³⁷ Namun demikian, efek samping tersebut dapat ditoleransi dengan baik setelah beberapa hari mengonsumsi FOS. Selain itu, konsumsi FOS juga memberikan efek positif bagi delapan orang subyek (26,7%), yaitu berkurangnya konstipasi.

5.4 Kadar GLP-1

Pada subyek non diabetes kadar GLP-1 puasa sebesar 5–15 pmol/L dan meningkat dengan cepat beberapa menit setelah makan menjadi 20–30 pmol/L,²⁵ namun pada subyek DM terjadi penurunan kadar GLP-1.¹¹ Hasil penelitian ini

memerlihatkan kadar GLP-1 puasa sebesar 3,10 (1,33–6,37) ng/mL dan setelah makan kadarnya meningkat menjadi 3,28 (2,08 –6,03) ng/mL (50 ng/mL setara dengan 15162,1 pmol/L).

Hasil yang didapatkan setelah diberikan perlakuan memerlihatkan bahwa kadar GLP-1 setelah perlakuan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Sebanyak 15 orang (50%) dari seluruh subyek penelitian mengalami peningkatan kadar GLP-1 yang bervariasi, sedangkan sisanya (50%) memerlihatkan penurunan kadar GLP-1. Analisis statistik yang dilakukan memerlihatkan peningkatan tersebut tidak dipengaruhi oleh faktor usia, jenis kelamin, dan kepatuhan diet ($p>0,05$). Rentang waktu lamanya menderita DM seluruh subyek penelitian adalah 84 (1–300) bulan. Dari 50% subyek yang kadar GLP-1 nya meningkat, rentang waktu lamanya menderita DM 96 (5–300) bulan, sedangkan 50% subyek sisanya (yang kadar GLP-1 nya tidak meningkat) memiliki rentang waktu lamanya menderita DM yang lebih dini (72 (1–144) bulan). Hal tersebut memerlihatkan bahwa faktor lamanya menderita DM tidak memengaruhi kadar GLP-1, bahkan tampak adanya kecenderungan bahwa kadar GLP-1 meningkat pada subyek yang lebih lama menderita DM.

Tidak terjadinya kenaikan bermakna kadar GLP-1 pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:

1. Pemeriksaan kadar GLP-1 dilakukan sepuluh menit setelah makan, dalam jangka waktu tersebut makanan yang diberikan belum mengalami kontak langsung dengan sel L di intestin, terutama di dalam distal ileum dan kolon, di mana jumlah sel L banyak terdistribusi.⁴⁷ Diduga baru terjadi sekresi GLP-1 fase pertama yang diperantarai oleh jalur neuroendokrin, sedangkan sekresi yang lebih lama pada fase kedua belum terjadi, dan sebagai akibatnya kenaikan kadar GLP-1 yang didapatkan belum optimal.
2. Fruktooligosakarida kemungkinan lebih berperan pada sekresi GLP-1 fase kedua, sedangkan waktu 10 dan 120 menit setelah makan belum terjadi kontak langsung antara sel I. intestin dengan makanan.
3. Sampel darah hanya diambil pada menit ke-10 dan 120 setelah makan, hal tersebut ditetapkan sejalan dengan pola sekresi insulin (meningkat maksimal hingga menit ke-10 setelah makan. Setelah itu terjadi penurunan kembali sampai

dengan 120 menit setelah makan). Interval waktu tersebut belum dapat menggambarkan pola sekresi GLP-1 dengan lebih jelas. Apabila dilakukan pengukuran dengan interval waktu yang lebih pendek dan frekuensi yang lebih sering (misalnya dilakukan tiap lima menit, dari menit ke-10 hingga menit ke-120) mungkin didapatkan pola sekresi GLP-1 yang lebih nyata.

4. Kendala teknis di lapangan seperti adanya bekuan di dalam *abbocath*, sehingga pengambilan darah harus diulang di tempat lain, menyebabkan waktu pengambilan darah menjadi lebih lambat. Hal tersebut mengakibatkan pengambilan darah pada menit ke-10 setelah makan menjadi lebih lama, dan waktu sekresi GLP-1 pada masing-masing subyek penelitian menjadi tidak seragam.

5. Kemungkinan adanya faktor lain, seperti kecepatan waktu mengonsumsi makanan standar pada setiap subyek yang bervariasi mempengaruhi kadar hormon GLP-1 yang disekresi.

6. Hormon GLP-1 yang beredar cepat mengalami inaktivasi oleh enzim DPP IV,^{9,10,25} oleh karenanya sulit menetapkan puncak sekresi GLP-1 di sirkulasi. Lain halnya apabila aktivitas enzim DPP IV dihambat, maka GLP-1 dapat beredar lebih lama di sirkulasi, sehingga menunjukkan kenaikan kadar GLP-1.^{62,63}

Penelitian Ahren dengan memberikan obat penghambat DPP IV pada subyek DM selama empat minggu. Hasilnya memperlihatkan peningkatan bermakna kadar puncak GLP-1 setelah makan pagi, dari $8,3 \pm 0,8$ pmol/L menjadi $16,5 \pm 2,4$ pmol/L ($p < 0,001$). Selain itu, kadar GDP dan glukosa darah 2 JPP juga menurun bermakna ($p < 0,05$). Penurunan kadar glukosa tersebut kemungkinan disebabkan oleh adanya hambatan sekresi glukagon oleh sel α pankreas, sehingga terjadi penurunan hiperglukagonemia dan perbaikan respons glukosa.⁶³

Penelitian Ahren lainnya dengan menggunakan obat penghambat DPP IV selama empat minggu juga memperlihatkan perbaikan kontrol glikemik yang ditandai dengan penurunan bermakna ($p < 0,05$) kadar GDP, dan glukosa darah 2 JPP.⁶⁴

5.5 Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah 2 JPP setelah perlakuan tidak berbeda bermakna dengan sebelum perlakuan ($p > 0,05$), bahkan cenderung terjadi peningkatan. Peningkatan tersebut meskipun secara statistik tidak bermakna, namun secara klinis memperlihatkan kriteria kendali glukosa buruk,⁶ yang kemungkinan disebabkan adanya penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan resistensi insulin pada jaringan perifer. Salah satu penyebab resistensi insulin adalah obesitas, terutama obesitas sentral yang ditandai dengan peningkatan jumlah jaringan lemak visceral. Akumulasi lemak visceral menyebabkan peningkatan asil-KoA yang menurunkan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin. Pada keadaan ini respons insulin untuk menurunkan kadar glukosa setelah makan kurang optimal, hal tersebut mengakibatkan terjadinya hiperglikemia posprandial.⁵⁸

Pada saat diagnosa DM ditegakkan sudah terjadi penurunan fungsi sel β pankreas sebesar 50% atau lebih, dan penurunan tersebut akan terus berlanjut seiring dengan waktu.⁶⁵ Oleh karenanya, kecenderungan peningkatan kadar glukosa 2 JPP dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan sekresi insulin yang sudah rendah pada subyek tersebut, sebagai akibat dari penurunan kemampuan sel β pankreas, sehingga kurang responsif apabila diberikan FOS.

Pemberian FOS dengan dosis 10 gram selama empat minggu diduga belum mampu memengaruhi sekresi insulin oleh sel β pankreas, sehingga kadar glukosa yang diharapkan belum tercapai. Bahkan setelah perlakuan kadar glukosa darah cenderung meningkat, di mana hal tersebut bersifat kontradiksi dengan beberapa kepustakaan yang menyebutkan bahwa untuk pasien DM konsumsi FOS tidak mempengaruhi kadar glukosa serum.^{16,36,39}

Penelitian Luo yang juga memberikan FOS, memperlihatkan tidak didapatkan penurunan bermakna produksi glukosa basal pada subyek DM tipe 2 yang mendapat konsumsi FOS 20 gram per hari selama empat minggu.⁴⁸

Tidak adanya penurunan bermakna kadar glukosa darah juga didapatkan pada penelitian Alles. Penyebab tidak adanya penurunan tersebut menurut peneliti dikarenakan suplementasi selama 20 hari terlalu singkat untuk mempengaruhi sekresi sel β pankreas.⁴⁹ Selain itu, pengaturan diet yang

dilakukan selama penelitian tersebut mungkin tidak terlalu ketat dijalankan, akibatnya kadar glukosa tidak menurun bermakna.

Hal berbeda didapatkan pada penelitian Yamashita yang memberikan delapan gram FOS selama 14 hari pada subyek DM tipe 2. Hasilnya memperlihatkan penurunan kadar GDP sebesar 15 mg/dL. Penurunan kadar glukosa tersebut karena FOS diduga berikatan dengan karbohidrat dan lemak, sehingga absorpsinya ke dalam mukosa intestin dihambat.¹⁶ Kelebihan penelitian Yamashita adalah subyek yang direkrut memiliki rerata usia lebih muda, dan IMT yang lebih rendah. Pada usia yang lebih muda kemungkinan fungsi sel β pankreas masih cukup baik dan resistensi insulin yang terjadi tidak terlalu buruk, sehingga masih responsif apabila diberikan perlakuan, namun penelitian tersebut tidak memeriksa kadar glukosa darah 2 JPP.



BAB 6

RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Ringkasan

Prevalensi diabetes melitus (DM) tipe 2 di Indonesia menunjukkan peningkatan, dan paling banyak ditemukan pada kelompok usia 45–64 tahun.⁴ Karakteristik DM ditandai dengan menurunnya fungsi sel pankreas yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia.²⁰ Salah satu pendekatan untuk menurunkan kadar glukosa darah saat ini yaitu melalui optimalisasi efek inkretin.⁶² *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) merupakan salah satu jenis inkretin yang memiliki peran menstimulasi sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon, dan meningkatkan massa sel pankreas.⁶³ Kadar GLP-1 dapat ditingkatkan salah satunya dengan mengonsumsi fruktooligosakarida (FOS), karena di dalam sekum dan kolon FOS mengalami fermentasi oleh bakteri anaerob menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA) yang bermanfaat dalam peningkatan sintesis GLP-1.¹⁴

Penelitian *pre-post test design* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsumsi FOS terhadap kadar GLP-1 dan glukosa dua jam posprandial (2 JPP). Penelitian dilakukan di Poliklinik Metabolik Endokrin RSUPNCM dan Klinik Dokter Keluarga Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia selama bulan Maret hingga Juni 2010. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Kedokteran FKUI.

Sejumlah 33 orang pasien diminta menandatangani lembar persetujuan keikutsertaan penelitian, namun dalam perjalanannya hanya 30 orang yang mengikuti penelitian hingga selesai. Subyek diberikan FOS 10 gram per hari selama empat minggu berturut-turut disertai dengan konseling gizi. Data diperoleh dari hasil wawancara, pengukuran antropometri, penilaian asupan energi, karbohidrat, lemak, serat dan FOS berdasarkan *food recall* 1 x 24 jam (sebelum perlakuan) dan *food record* yang dilakukan selama perlakuan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan laboratorium, meliputi kadar GLP-1 (puasa, menit ke 10 dan 120 setelah makan) dan glukosa darah 2 JPP.

Rerata usia subyek adalah $60,3 \pm 8,26$ tahun, dan sebagian besar (76,7%) adalah perempuan. Rentang waktu lamanya menderita DM adalah 84 (1–300) bulan. Berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) 23,3% subyek dikategorikan normal, 26,7% termasuk dalam kategori berat badan lebih, dan 50% subyek adalah obes.

Berdasarkan *food recall* 1 x 24 jam asupan energi, karbohidrat, lemak, dan serat memperlihatkan rentang yang luas, sedangkan asupan FOS dari bahan makanan sumber sangat rendah (0,1(0–2,5) gram). Data *food record* memperlihatkan persentase asupan energi dibandingkan kebutuhan pada 50% subyek termasuk kategori cukup, asupan karbohidrat dibandingkan kebutuhan pada 43,3% subyek adalah rendah, asupan lemak pada 63,3% subyek termasuk kategori tinggi, dan asupan serat pada sebagian besar subyek (96,7%) termasuk kategori rendah, sedangkan asupan FOS meningkat. Dua orang subyek (6,7%) mengeluh mual, tiga orang (10%) diare, dan empat orang (13,3%) sering buang angin, namun konsumsi FOS juga memberikan efek positif pada delapan orang subyek (26,7%), yaitu menurunnya konstipasi.

Setelah empat minggu perlakuan, kadar GLP-1 tidak meningkat bermakna ($p > 0,05$), dan kadar glukosa darah 2 JPP tidak menurun bermakna ($p > 0,05$).

6.2 Kesimpulan

Pada penelitian pengaruh konsumsi FOS terhadap kadar GLP-1 dan glukosa darah 2 JPP pada pasien DM tipe 2, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Rerata usia subyek adalah $60,3 \pm 8,26$ tahun, dan sebagian besar (76,7%) adalah perempuan. Rentang waktu lamanya menderita DM adalah 84 (1–300) bulan. Indeks massa tubuh 23,3% subyek termasuk dalam kategori normal, 26,7% berat badan lebih, dan 50% obes.
2. Penilaian asupan energi, karbohidrat, lemak, dan serat dengan metode *food recall* 1 x 24 jam memperlihatkan rentang yang luas, sedangkan asupan FOS yang berasal dari bahan makanan sumber jumlahnya sangat sedikit.

3. Selama periode perlakuan, penilaian asupan energi dibandingkan kebutuhan pada 50% subyek termasuk dalam kategori cukup, asupan karbohidrat pada 43,3% subyek adalah kurang, asupan lemak pada 63,3% subyek adalah tinggi, asupan serat pada 96,7% subyek adalah rendah, sedangkan asupan FOS meningkat.
4. Kadar GLP-1 sebelum makan, menit ke-10, dan 120 setelah makan baik sebelum maupun setelah perlakuan tidak menunjukkan perbedaan bermakna.
5. Kadar glukosa darah 2 JPP sebelum dan setelah perlakuan tidak menunjukkan perbedaan bermakna.

Berdasarkan hasil penelitian dapat dinyatakan bahwa hipotesis belum dapat dibuktikan.

6.3 Saran

1. Subyek DM cenderung menganggap penurunan kadar glukosa dapat terjadi hanya dengan membatasi asupan karbohidrat, karena itu perlu dilakukan penyuluhan gizi tentang perlunya diet seimbang.
2. Sebelum dilakukan penelitian sebaiknya pelaksanaan *food record* diujicobakan dan subyek dilatih terlebih dahulu. Hal tersebut untuk memberikan gambaran kebiasaan makan di daerah setempat dan menghindari kesalahan dalam memperkirakan porsi makanan.
3. Kekurangtepatan waktu dalam pengambilan darah perlu dihindari dengan menambah jumlah dan keterampilan personal penelitian.
4. Perlu dilakukan penelitian dengan rancangan *randomized clinical trial* menggunakan obat penghambat DPP IV.

SUMMARY, CONCLUSION AND RECOMMENDATION

SUMMARY

The prevalence of type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Indonesia is increasing, and the majority are in the 45–to 64 years age range. Diabetes mellitus is characterized by pancreatic islet cell dysfunction that leads to hyperglycemia. One approach to lowering blood glucose nowadays is optimizing incretin effect. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is the one of incretin, which has important role in the stimulation of insulin secretion, suppress glucagon secretion, and increase islet cell mass. Level of GLP-1 could be increased by fructooligosaccharide (FOS) supplementation. In caecum and colon FOS is fermented by anaerobic bacteria into short chain fatty acid (SCFA) which useful in increasing GLP-1 synthesis.

This one-armed clinical trial study was aimed to assess the influence of FOS supplementation on GLP-1 level and two-hours postprandial (2h PP). The study was carried out at *Poliklinik Metabolik Endokrin Rumah Sakit Ciptomangunkusumo* and *Klinik Dokter Keluarga Kayu Putih* in March to June 2010. This study had been approved by The Committee of The Medical Research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia.

Informed consent were obtained from 33 patients, while 30 subjects had completed this study. Each subject received 10 gram of FOS per day during four weeks as well as nutritional counseling. Data were acquired from interviews, anthropometry measurements, dietary assessment of energy, carbohydrate, fat, fiber, and FOS intake using 24 hour food recall (before the intervention) and food record (during the intervention). Laboratory tests for GLP-1 (fasting, 10 minutes and 120 minutes postprandial), and 2h PP were carried out as well.

Out of 30 subjects, mean of age were $60,3 \pm 8,26$ years, and the majority (76,7%) were females. Based on the body mass index (BMI) in 23,3% subjects were categorized as normal, 26,7% were overweight, and 50% subjects obese.

Data acquired from 24 hour food recall showed intake of energy, carbohydrate, fat, and fiber had a wide range, while FOS intake from selected

food was very low (0,1(0–2,5) gram). Whereas, data from food record showed intake percentage to energy requirement were 50% sufficient, intake percentage to carbohydrate requirement was low in 43,3% subject, intake percentage to fat requirement was high in 63,3% subject, fiber intake in most of the subjects (96,7%) were low, while the intake of FOS increased. Two subjects (6,7%) complaint nausea, three subjects (10%) diarrhea, and four (13,3%) had flatulence. In the other hand, FOS supplementation gave a positive effect to eight subjects (26,7%) i.e reducing constipation.

After four weeks intervention, level of GLP-1 did not significantly increase ($p>0,05$), and level of 2h PP did not significantly decrease ($p>0,05$).

CONCLUSION

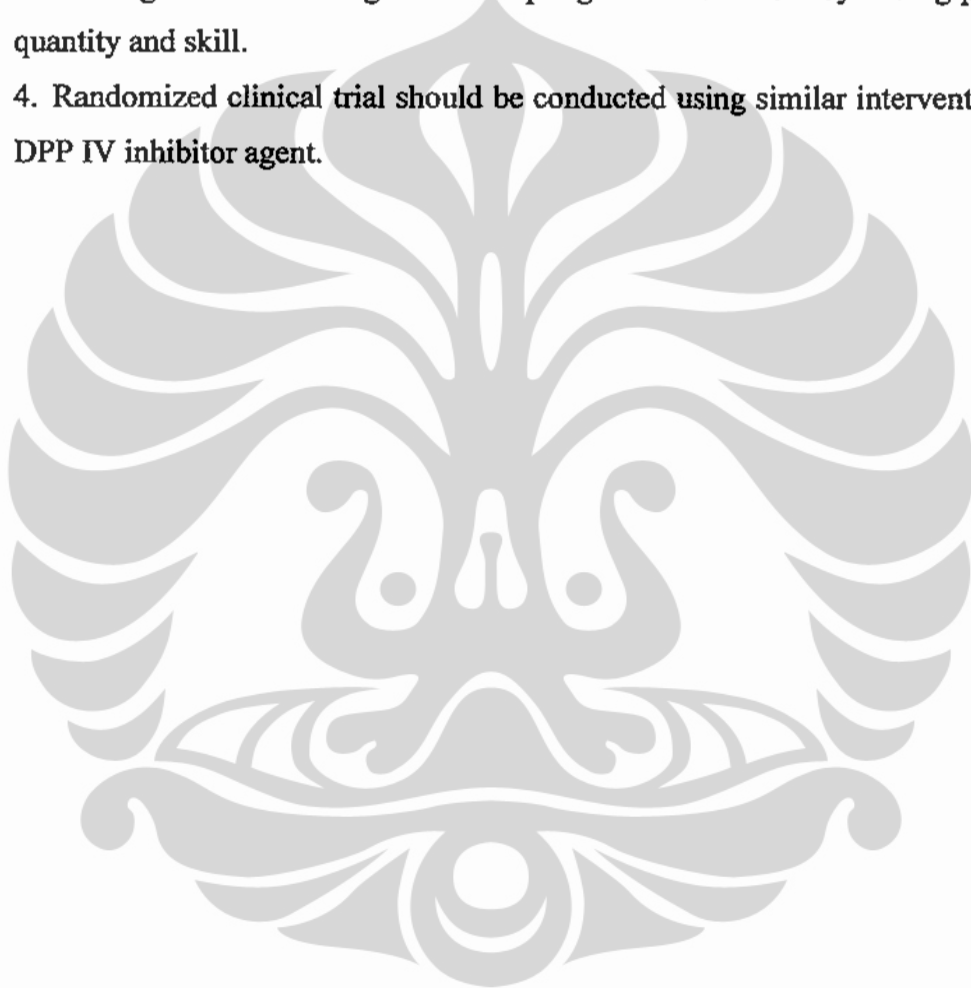
The study result on effect of FOS consumption on GLP-1 level and 2h PP in T2DM were concluded as follow:

1. Mean of age were $60,3 \pm 8,26$ years, with 76,7% subjects were females. Duration of diabetes was 84 (1–300) months. Body mass index in 23,3% subjects were categorized as normal, 26,7% overweight, and 50% subjects obese.
2. Intake of energy, carbohydrate, fat, and fiber using 24 hour food recall showed wide range, while FOS from selected food was very low.
3. During intervention, intake of energy in 50% subjects were sufficient, carbohydrate was 43,3% low, and fat was 63,3% high. Fiber intake in most of subjects (96,7%) was low, while FOS intake increased.
4. Fasting, ten minutes, and 120 minutes postprandial of GLP-1 level did not significantly increase.
5. There were also no significantly decreased in 2h PP.

Based on this research result, it can be concluded that the hypothesis in this study not been proven yet.

RECOMMENDATION

1. Nutritional counseling about balance diet for diabetic patients is necessary, since most of diabetic patients tend to believe that limitation on carbohydrate intake could decrease glucose level.
2. Subjects should be trained to represent local eating pattern and avoid error in estimation portion size.
3. Prolonged time in taking blood sampling should be avoid by adding personal quantity and skill.
4. Randomized clinical trial should be conducted using similar intervention and DPP IV inhibitor agent.



DAFTAR REFERENSI

1. Purnamasari D. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 3. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing. 2009. hal.1880-83.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia 2007*. Jakarta.
3. Suyono S. Kecenderungan peningkatan jumlah penyandang diabetes. Dalam: Soegondo S, Soewondo P, Subekti I, editor. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2009. hal.1-10.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53. <http://care.diabetesjournal.org/content/27/2751047.full.pdf>. (diakses 7 Oktober 2009).
5. Soegondo S. Biomolecular link between obesity and diabetes. Dalam: Soewondo P, Subekti I, Gustaviani R, editor. *Optimizing Efforts in the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus*. Dibacakan pada seminar Jakarta Diabetes Meeting; Oktober 2004; Jakarta, Indonesia. Jakarta: Divisi Endokrinologi dan Metabolik FK UI; 2004. hal.53-67.
6. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2006. Jakarta.
7. Ambarwati FD. Indeks glikemik dan beban glikemik kue tradisional di pasaran dan kue sejenis buatan sendiri yang ditambah serat makanan pada kelompok DM tipe 2 dan non DM. Dalam: Tesis magister sains ilmu gizi klinik. Jakarta : Program Pendidikan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Gizi Klinik Kekhususan Ilmu Gizi Klinik. 2006. hal.58.
8. Suyono S. Patofisiologi diabetes melitus. Dalam: Soegondo S, Soewondo P, Subekti I, editor. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2009. hal. 11-8.
9. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20(6):876-913. <http://www.edrv.endojournals.org/cgi/reprint/876> (diakses 8 Oktober 2009).
10. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40

- <http://care.diabetesjournal.org/content/26/10/2929.full.pdf> (diakses 6 Oktober 2009).
11. Leon DD, Crtuchlow MF, Jee YNH. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:845-59. <http://www.springerlink.com/content> (diakses 16 November 2009).
 12. Brighenti F. Dietary fructans and serum triacylglycerols: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr* 2007;137:2552S-2556S.
 13. Kok NN, Morgan LM, Williams CM, Roberfroid MB, Thissen JP, Delzenne NM. Insulin, glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and insulin-like growth factor 1 as putative mediators of the hypolipidemic effect of oligofructose in rats. *J Nutr* 1998;128:1099-1103. <http://www.jn.nutrition.org/cgi/reprint> (diakses 7 Oktober 2009).
 14. Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide-1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr* 2007;137:2547S-2551S. <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/137112547S> (diakses 8 Agustus 2009).
 15. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr* 2005;93:S157-S161. <http://journals.cambridge.org/download.php?file>. (diakses 6 Oktober 2009).
 16. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effect of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Res* 1984;4:961-6.
 17. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, et al. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999;69:64-9. <http://www.ajcn.org/cgi/reprint>. (Diakses 9 november 2009).
 18. Luo J, Yperselle MV, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FRJ, et al. Chronic consumption of short chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000; 130:1572-1577. <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/13061572> (Diakses 13 November 2009).
 19. Kandou TL. Pengaruh pemberian bekatul terhadap kadar glukosa darah penderita non insulin dependen diabetes melitus rawat jalan. Dalam: Tesis magister sains ilmu gizi klinik. Jakarta : Program Pendidikan

Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Gizi Klinik Kekhususan Ilmu Gizi Klinik. 1995. hal.60.

20. Powers AC. Diabetes Mellitus. Dalam: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-17. New York: McGraw Hill. 2008. hal.2275-2304.
21. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biochemistry*. edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2008. hal. 337-47.
22. Semiardji G. The significant of visceral fat in metabolic syndrome. Dalam: *Optimizing Efforts in the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus*. Dibacakan pada seminar Jakarta Diabetes Meeting; 2004 Oktober; Jakarta: Indonesia. Jakarta: Divisi Endokrinologi dan Metabolik FK UI. 2004. hal. 69-75.
23. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocr* 2004;145:2660-65. <http://www.endo.endojournals.org/cgi/reprint/14562660>. (Diakses 8 Oktober 2009).
24. Anderson JW. Diabetes Mellitus: Medical nutrition therapy. Dalam: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editor. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006. hal.1043-64.
25. Ahren B. Glukagon-Like Peptide-1 (GLP-1): A gut hormone of potential interest in the treatment of diabetes. *BioEssay* 1998;20:642-51.
26. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39. [Http://physrev.physiology.org/cgi/reprint/8741409](http://physrev.physiology.org/cgi/reprint/8741409). (diakses 7 November 2009).
27. Waspadji S. Diabetes Melitus: Mekanisme dasar dan pengelolaannya yang rasional. Dalam: Soegondo S, Soewondo P, Subekti I, editor. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2009. hal.31-45.
28. Ahren B, Holst JJ, Mari A. Characterization of GLP-1 effects on β -cell function after meal ingestion in humans. *Diabetes Care* 2003;26:2860-64. <http://www.care.diabetesjournals.org/content/26/10/2860.full.pdf> (diakses 6 Oktober 2009).
29. Ahren B. GLP-1-Based therapy of type 2 diabetes:GLP-1 mimetics and DPP IV inhibitors. *Current Diabetes Reports* 2007;7:340-47.

30. Soegondo S. Farmakoterapi pada pengendalian glikemia diabetes melitus tipe 2. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 3. edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing. 2009. hal.1884-90.
31. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and intervention for diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:S61-S78. <http://www.care.diabetesjournals.org/content/311S61/full.pdf>. (Diakses 8 Oktober 2009).
32. Shikany JM. Diabetes. Dalam: Heimburger DC, Ard JD, editor. *Handbook of Clinical Nutrition*. edisi ke-4. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2006. Hal. 401-12.
33. Suyono S. Pengaturan makan dan pengendalian glukosa darah. Dalam: Waspasji S, Sukardji K, Octarina M, editor. *Pedoman Diet Diabetes Melitus*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007. hal.9-15.
34. Em Yunir, Soebardi S. Terapi non farmakologis pada diabetes melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. edisi ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI. 2009. hal.1891-99.
35. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Petunjuk Praktis Penatalaksanaan Dislipidemia. 2004. Jakarta.
36. Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. Dalam: Mahan LK, Stump SE, editor. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. edisi ke-12. Missouri: Saunders Elsevier. 2008. hal. 47-48.
37. Coussement P, Franck A. Inulin and Oligofructose. Dalam: Cho SS, Dreher ML, editor. *Handbook of Dietary Fiber*. New York: Marcel Dekker 2001. hal.721-32.
38. Roberfroid. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr* 2007;137:2493-2502S. <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/249302502> (Diakses 8 Agustus 2009).
39. Niness KR. Inulin and oligofructose: What are they? *J Nutr* 1999;129:1402S-1406S. <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/140201406> (Diakses 8 Agustus 2009).
40. Roberfroid MB. Dietary fiber properties and health benefits of non-digestible oligosaccharides. Dalam: Cho SS, Prosky L, Dreher ML, editor. *Complex Carbohydrates in Food*. New York: Marcel Dekker 1999. hal. 25-32.

41. Roberfroid MB, Van Loo JAE, Gibson GR. The Bifidogenic Nature of Chicory Inulin and Its Hydrolysis Products. *J Nutr* 1998;128:11-19. <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/1119>. (Diakses 23 Agustus 2009).
42. Schneeman BO. Fiber, Inulin and Oligofructose: Similarities and Differences. *J Nutr* 1999;129:1424S-1427S. Diakses dari <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/14241427> (Diakses tanggal 8 Agustus 2009).
43. Coussement P. Inulin and Oligofructose as Dietary Fiber: Analytical, Nutritional and Legal Aspects. Dalam: Cho SS, Prosky L, Dreher ML, editor. *Complex Carbohydrates in Food*. New York: Marcel Dekker 1999. hal. 203-16.
44. Food and Drug Administration. Generally recognized as safe notification for short chain fructooligosaccharide. Virginia: Environ International Corporation. 2000. www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notice/302413A.pdf. (Diakses 7 November 2009).
45. Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, Paineau D, Bornet F. The capacity of short chain fructooligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. *Nutr J* 2006;5:8. <http://www.nutritionj.com/content/pdf/1475>. (Diakses 23 Agustus 2009).
46. Pederson A, Sandstrom B, Van Amelsvoort JMM. The Effect of Ingestion of Inulin and Oligofructose on Blood Lipids and Gastrointestinal Symptoms in Healthy Females. *Br J Nutr* 1997; 78:215-222. (Diakses 23 Agustus 2009).
47. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, Remacle C, Catillon G, Delzenne NM. Involvement of Endogenous Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) amide On Glycaemia Lowering Effect Of Oligofructose In Streptozotocin Treated Rats. *J Endocr* 2005;185:457-65. <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/reprint/1853457> (Diakses 22 Oktober 2009).
48. Luo J, Yperselle MV, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FRJ, et al. Chronic consumption of short chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000; 130:1572-1577. <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/13061572> (Diakses 13 November 2009).
49. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, et al. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999;69:64-9. <http://www.ajcn.org/cgi/reprint>. (Diakses 9 november 2009).

50. Madiyono B, Moeslichan MZ, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto H. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto. 2008. hal.302-31.
51. Sukardji K. Daftar bahan makanan penukar dan perencanaan makan pada diabetes melitus. Dalam: Waspadji S, Sukardji K, Octarina M, editor. *Pedoman Diet Diabetes Melitus*. edisi ke-3. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2007. hal.25-36.
52. Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment*. edisi ke-2. New York: Oxford University Press. 2005.
53. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiarjo M, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan uji hipotesis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto. 2008.hal. 279-99.
54. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto. 2008.hal.79-90.
55. Harun SR, Putra ST, Chair I, Sastroasmoro S. Uji Klinis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto. 2008.hal.166- 92.
56. Hammond K. Assessment: dietary and clinical data. Dalam: Mahan LK, Stump SE, editor. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. edisi ke-12. Missouri: Saunders Elsevier. 2008. hal.383-401.
57. Andayani DE. Korelasi kadar vitamin C plasma dengan malondialdehida, monosit dan HbA1c penderita diabetes melitus tipe 2. Jakarta : Program Pendidikan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Gizi Klinik Kekhususan Ilmu Gizi Klinik. 2006. hal.76.
58. Semiardji G. The significant of visceral fat in metabolic syndrome. Dalam: Soewondo P, Subekti I, Gustaviani R, editor. *Optimizing Efforts in the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus*. Dibacakan pada seminar Jakarta Diabetes Meeting; Oktober 2004; Jakarta, Indonesia. Jakarta: Divisi Endokrinologi dan Metabolik FK UI; 2004. hal.69-75.
59. Marks A. Gluconeogenesis and maintenance of blood glucose levels. Dalam: Lieberman M, Marks A. *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. edisi ke-3. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.2009.hal.566-88.

60. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007. Jakarta.
61. Smith DC, Collier GR. Dietary fiber and glucose metabolism and diabetes. Dalam: Cho SS, Dreher ML, editor. *Handbook of Dietary Fiber*. New York: Marcel Dekker.2001. hal.107-123.
62. Campbell RK. Rationale for dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2007;41:51-60.
63. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson P-A, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2078-2084.<http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/895-2078.pdf>. (Diakses 28 Agustus 2010).
64. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson P-A, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4 week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:869-875. <http://care.diabetesjournals.org/content/25/5865.full.pdf>. (Diakses 28 Agustus 2010).
65. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, D'aleo V, Occhipinti M, et al. Goals of treatment for type 2 diabetes mellitus. Beta cell preservation for glycemic control. *Diabetes care* 2009; 32: S178-S183. http://care.diabetesjournals.org/content/32/suppl_2/S178.full.pdf. (Diakses 12 Oktober 2010).

**THE EFFECT OF FRUCTOOLIGOSACCHARIDE ON CHANGES IN
LEVEL OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 AND TWO HOURS
POSTPRANDIAL IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Nurul Ratna, Savitri Sayogo, Em Yunir

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone that functions in lowering of prandial glucose level and its response still preserved in type 2 diabetes mellitus (DM). Secretion of GLP-1 could increase through fermentation product of fructooligosaccharide (FOS). This study aimed to assess the influence of FOS supplementation on GLP-1 level and two-hours postprandial (2h PP) blood glucose. This one-armed clinical trial involved type 2 DM patients in an outpatient setting. Out of 33 patients who obtained informed consent, 30 subjects (90,0%) had completed the study. Subjects received 10 grams of FOS per day during four weeks as well as nutritional counselling. Data collected consisted of interviews, anthropometry measurements, dietary assessment using 24 hour food recall (before intervention) and food record (during the intervention). Whereas, examination for GLP-1 and 2h PP blood glucose were carried out before and after the intervention. Mean of age was $60,3 \pm 8,26$ years, while 76,7% were females. Body mass index in 23,3% subjects were normal, 26,7% overweight, and 50% obese. Before intervention data showed that intake of energy, carbohydrate, fat, and fiber had a wide range, while FOS intake was very low. During of period intervention represented intake percentage to energy requirement were sufficient in 50% subjects, carbohydrate were low in 43,3% subjects, fat were high in 63,3% subjects, and fiber intake were low in 96,7% subjects. The level of GLP-1 (fasting, 10 minutes, and 120 minutes postprandial) did not significantly ($p>0,05$) increase, and there was also no significantly ($p>0,05$) decreased in 2h PP blood glucose as well. In this study, FOS supplementation not been proven yet in increasing the level of GLP-1 and decreasing 2h PP blood glucose.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, fructooligosaccharide, glucagon-like peptide-1, 2 hours postprandial blood glucose.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic disease. More than 90% of which is a type 2 DM,¹ which formerly called non-insulin-dependent DM. It is well known that DM is resulted from the interaction between genetic, behavioral, and environmental risk factors, with the highest prevalence in the 45–64 years age² and body mass index (BMI) more than 25 kg/m².¹ Treatment prevents some devastating complications, but does not usually restore normoglycemia or eliminate all the adverse consequences. Some previous methods of treating DM remain inadequate. New method to lowering blood glucose by stimulating incretin effect has emerged recently.²

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is one of incretin, which has important role in lowering prandial glucose level by increasing insulin secretion, and suppressing glucagon secretion. Synthesis of GLP-1 occurs in endocrine L-cells, which distributes all along the intestine, and are also mostly present in the jejunum, ileum, and colon.³ In the caeco-colon, it is revealed the fermentation product of fructooligosaccharide (FOS) into short chain fatty acid (SCFA) could increase GLP-1 synthesis by promoting its precursor, proglucagon mRNA.⁴

Study in vitro showed that FOS supplementation increased level of GLP-1, mostly in colon, as shown by Delzenne et al.⁵ Cani et al found significantly increased GLP-1 secretion through promoting proglucagon mRNA.⁶

Other studies in human showed that FOS supplementation in patients with type 2 DM decreased fasting plasma glucose (FPG),⁷ but studies by Alles et al and Luo et al showed that FOS supplementation could not decrease plasma glucose.^{8,9}

This one-armed clinical trial aimed to assess the influence of FOS supplementation on GLP-1 and two-hours postprandial (2h PP) blood glucose level.

METHODS

Subjects

The study was carried out at *Poliklinik Metabolik Endokrin Rumah Sakit Ciptomangunkusumo* and *Klinik Dokter Keluarga Kayu Putih, Jakarta* in March to June 2010 and had been approved by The Committee of The Medical Research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia. Informed consents were obtained from 33 patients, while 30 patients (90%) had completed their participation in this study.

Only the following criterias were eligible to be screened; 1. Patients with type 2 DM (according to Indonesian Endocrinology Association (*Perkeni*) criteria)¹⁰ in outpatient setting, who already taking biguanid alone (at any dose) or in combination with sulphonylurea or glinid. 2. The level of 2h PP blood glucose showed more than 145 mg/dL. 3. Not taking GLP-1 mimetic or dypeptidil peptidase IV (DPP IV) inhibitor agent. 3. Willing to provide written consent. Patients were excluded from the study if they were treated with insulin, had impairment of renal (creatinin > 1,2 g/dL) and liver (albumin < 3 g/dL) function, pregnant or nursery.

Subjects were given FOS 10 grams per day during 28 days as well as nutritional counselling. Sample size was calculated using formula for one-armed clinical trial, the total sample required was calculated based on level of 2h PP blood glucose. Using 10 mg/dL as the mean difference and 20,35 mg/dL as the standard deviation, with $\alpha= 0,05$ and power of the study equal to 80%, a minimum sample size of 33 subjects was considered adequate.

Study measurements

Dietary assessment before intervention was assessed using 24-hour food recall, usually subjects forget the amount of their true intake, so food model was used as memory aids and assisted in assessing portion sizes. While, three-days food record were assessed every week during intervention. Dietary intake was analysed using Nutrisurvey 2007.

Height was measured to the nearest 0,1 cm and weight to the 10 gram with a digital balance (Secasensa 804, Germany). In addition, laboratory test for

2h PP blood glucose level was measured using hexokinase enzymatic method (ADVIA, Germany) and GLP-1 level was measured using human GLP-1 EIA kit (Yanaihara Institute Inc, Japan). Subjects arrived at the clinic in the morning after a overnight fast. Thirteen milliliters of blood (9 mL into EDTA-containing tubes, and 4 mL into sodium fluoride containing tubes) was collected by venipuncture. Blood sample for GLP-1 was taken in three times, i.e fasting, 10 minutes, and 120 minutes postprandial.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for Social Science (SPSS) programme version 11,5 software. For data which normally distributed, data was presented as mean±standard deviation, while data which not normally distributed was presented median figure (minimum-maximum). The normality test assessed by Shapiro-Wilk test. Differences in mean value were assessed by paired t-test for the normal distributed data or Wilcoxon for data which not normally distributed. Statistical significance for all test was accepted at $p < 0,05$ level.¹¹

RESULTS

Out of 30 study subjects, 23 subjects (76,7%) were females. The mean age of the subjects was $60,3 \pm 8,26$ year, 50% of whom were 55–64 years old. Body mass index in 50% subjects were categorized as obese, with highest frequency was obese grade I (43,3%).

Data acquired from 24 hour food recall showed that all nutrients (energy, carbohydrate, protein, fat and fiber) intake had a wide range, while median figure of FOS intake from selected food was low (see table 1).

Table 1. Distribution of subjects based on energy and nutrients intake before intervention

Variable	Result
Energy intake (cal)	1649,85 (1050,3–2785)
% energy intake/TER	128,28 (70,73–237,7)
% carbohydrate intake/TER	74,5 (45–114,6)
% protein intake/TER	19,5 (7–40,9)
% fat intake/TER	39,9 (17,6–89,2)
Fiber intake (g)	12,75 (2,4–29,9)
FOS intake (g)	0,1 (0–2,5)

TER = total energy requirement

Table 2 showed that the intake of energy, carbohydrate, protein, fat and FOS were not different during intervention. However, fiber intake showed significant difference during intervention ($p < 0,05$), but did not affect the main outcome.

Table 2. Energy and nutrients intake during intervention

Variable	1st week	2nd week	3rd week	4th week	p†
Energy intake (cal)	1349,50 (624,7–2180)	1172,50 (491–2028,1)	1260,70 (545,1–2102,5)	1262,45 (714,8–1880,5)	0,668*
% Energy intake/TER	98,16 (54,7–182,3)	96,78 (33,7–221,8)	90,96 (53,3–213,3)	95,75 (51,4–207,2)	0,668*
% Carbohydrate intake/TER	44,55 (29,8–93,4)	45,95 (24,3–97,8)	45,11 (28,8–102)	47 (26,9–104,5)	0,976*
% Protein intake/TER	13,85 (4,8–28,7)	13,20 (4,2–38)	12,15 (4,9–34,6)	11,80 (6–30,7)	0,548*
% Fat intake/TER	33,10 (12,3–60,7)	28,65 (3,2–76,1)	29,45 (11,4–83,2)	29,3 (14,5–73,2)	0,615*
Fiber intake (g/1000 cal)	10,90 (5,8–27,6)	12,25 (4,9–22,1)	9,25 (4,1–20,6)	10,6 (3,2–28,5)	0,033
FOS intake (gram)	0,30 (0–4,2)	0,30 (0–2,4)	0,55 (0–3,2)	0,25 (0–1,7)	0,648*

* = not significant; † = Friedman test

The intake of energy in 50% of the subjects was sufficient, whereas carbohydrate was low in 43,3% of the subjects, and intake of fat was high in 63,3% of the subjects. Fiber intake in most of subjects (96,7%) was low. Two subjects (6,7%) complaint nausea, three subjects (10%) diarrhea, and four

(13,3%) had flatulence. On the other hand, FOS supplementation gave a positive effect to eight subjects (26,7%) i.e reducing constipation.

After four weeks of intervention, level of GLP-1 was not significantly increase ($p>0,05$) also 2h PP blood glucose level did not significantly decrease ($p>0,05$, table 3).

Table 3. Body mass index, GLP-1, and 2h PP level pre and post intervention

Variable	Pre intervention	Post intervention	p
Body mass index (kg/m^2)	25,3 \pm 3,30	25,3 \pm 3,33	0,968 ^t
GLP-1 (ng/mL)			
Fasting	3,10 (1,33–6,37)	3,03 (1,68–5,36)	0,128 ^w
10 minutes postprandial	3,28 (2,08–6,03)	3,19 (2,09–7,48)	0,992 ^w
120 minutes postprandial	3,04 (1,24–5,77)	3,02 (1,92–6,05)	0,910 ^w
2 hours postprandial blood glucose (mg/dL)	198,5 (111–376)	211 (108–403)	0,861 ^w

* = not significant; t = paired t-test; w = wilcoxon

DISCUSSION

The mean age of the subjects was 60,3 \pm 8,26 years with 76,7% was female, this condition was similar compared with worldwide type 2 DM, which showed that among > 60 years age group the prevalence was higher among females. The majority of age group in this study was 55–64 years, it was similar to type 2 DM prevalence in the developing countries which in the 45–64 years range.²

Fifty percents of subjects were categorized as obese and 43,3% of which were obese grade I. The mean BMI in this study was 25,3 \pm 3,3 kg/m^2 , and it was similar with study done by Andayani, which showed mean BMI was 26,11 \pm 4,85 kg/m^2 .¹²

Fifty percents of the subjects had sufficient energy intake. Although in the first week of intervention energy intake for all categories (high-sufficient-low) were almost similar, but after nutritional counselling subjects tend to manage their nutrition intake.

Intake carbohydrate was categorized as low in 43,3% subjects. Whereas, *Perkeni* recommended to have intake of carbohydrate is 45–65% of total energy requirement.¹⁰ Intake less than 45% will increase glucagon to insulin ratio. This condition may induce glycogenolysis and gluconeogenesis to maintain blood

glucose level.¹³ The higher ratio of glucagon in type 2 DM leads to increase blood glucose level and worsen glycemic control.

In spite of *Perkeni* recommendation, fat intake in 63,3% subjects categorized as high (more than 25% of total energy), this due to subjects preferred to fry their food to increase appetite. Intake of high-fat may cause insulin resistance and impaired intracellular glucose metabolism. High-fat diet decrease the number of insulin receptors in several tissues, decreasing glucose transport into muscle and adipose tissue, as well as activities of insulin-stimulated processes.¹⁴

Dietary fiber intake in most of subjects (96,7%) showed a low category (less than 25 gram/1000 cal), this due to most of subjects considered that fruits are more expensive than those food source of carbohydrate and fat. Some subjects had experience gastrointestinal side effect when consumed high fiber. Data from *Riset Kesehatan Dasar* 2007 showed that 93,6% of Indonesian population had low intakes of fruits and vegetables,¹⁵ while *Perkeni* recommended intake of 25 gram dietary fiber per 1000 calories daily.¹⁰ On the other hand, American Diabetes Association (ADA) proposed that intake of 14 gram dietary fiber per 1000 kcal daily may reduce glycaemia, hyperinsulinemia, and lipid plasma concentration.¹⁶

Lowering on plasma glucose is the one of the beneficial effect to consume high-fiber, as seen with study done by Kandou, who studied in 40 patients with type 2 DM. Ninety gram of diluted fiber (β -glucan) for four weeks reduced 2h PP blood glucose 43,5 mg/dL, however, the exact mechanism remains unclear.¹⁷

Median value of FOS intake from selected food before intervention was low, compare with FOS consumption in Europe (3–11 gram) and North America (1–4 gram).¹⁸ Several foods which not cultivated in Indonesia have a high concentration of FOS and in Indonesian food composition table (*daftar komposisi bahan makanan*) is not including FOS, thus may cause this limitation.

In vitro study by Delzenne et al showed that beneficial effect of FOS consumption in rat model of diabetes are linked to an increase of GLP-1 level and its precursor, proglucagon mRNA.⁵

Study from Cani and co-workers concluded that FOS increase colonic GLP-1 level and doubled colonic proglucagon level. Cani proposed that, FOS through its fermentation in colon promotes the expression and secretion of colonic GLP-1.⁶

In this study, the level of GLP-1 did not significantly increase ($p>0,05$), in terms of duration of the disease. It seems that the result was not affected by age, sex, BMI, diet compliance, and duration of DM. This discrepancy occurred may due to:

1. Since this study did not use DPP IV inhibitor agent, the lower level of GLP-1 was linked to DPP IV activity, which degraded the active GLP-1 in circulation within several minutes.
2. Blood sampling was taken in 10 and 120 minutes postprandial, which allow nutrient entry in the proximal gastrointestinal tract (gastric and small intestine). It induces phase I GLP-1 secretion, whereas the prolonged time phase II GLP-1 secretion from colonic L-cells not yet occurred.
3. Technical problem, such as prolonged time in taking blood sample, and different time in consuming the standar meal among subjects allowed to influence the level of GLP-1.

This study found 2h PP blood glucose level did not significantly decrease ($p>0,05$). The absence of any effect of FOS might be related to the relatively small doses used in the subjects. Generally recognized as safe (GRAS) recommends accepted intake level of FOS to minimize GIT intolerance are up to 10 grams daily,¹⁹ thus, this study used 10 grams of FOS daily for intervention. Twenty-eight day of intervention might be too short to affect blood glucose level. Therefore, longer term of FOS supplementation are required to decrease 2h PP blood glucose level.

On the other hand, it showed that after 28 days supplementation, blood glucose level was higher than those before intervention. It apperents contrary to

previous study which showed that FOS consumption did not affect on plasma glucose.^{20,21}

Study by Luo and colleagues was also concluded that four weeks of daily supplementation of 20 grams FOS had no effect on glucose metabolism in type 2 DM.⁹ Moreover, Alles et al showed 20 days of daily supplementation of 15 gram FOS had no major effect on blood glucose in patients with type 2 DM.⁸ Indeed, Yamashita et al found that 8 grams of FOS per day for two weeks lowered fasting plasma glucose (FPG) in type 2 DM patients.⁷ Several studies report a lowering glycaemia in various animal models, but not shown in this study.

Dietary assessment is challenging, because require abilities to record or remember the diet. A food record consider the “gold standard” , provides an accurate account of a person’s diet, but it is time consuming and requires motivation as well as literate subjects. In contrast, 24-h food recall provides only a snapshot of a subject’s diet on the day before interview, but requires less motivation and subject does not have to be literate. Because of the wide variation, a single day assessment by a 24-h food recall may bias and it is unlikely. However, to avoid bias this study used food model and household utensils (spoon, cup, bowl) to estimate the portion size, also used only one interviewer to prevent different interview method.²²

This study was one-armed clinical trial, which design can not determine whether the result was caused by intervention or not.²³ Laboratory test for 2h PP blood glucose and GLP-1 had also limitation. To avoid bias in laboratory assessment, subjects were asked fasting for 10–12 hours and ate the standard meal within 10 minutes.

CONCLUSION

Administration of 10 grams FOS for 28 day with nutritional counselling did not increase GLP-1 level as well as decreased 2h PP blood glucose in type 2 DM patients.

REFERENCES

1. Soegondo S. Biomolecular link between obesity and diabetes. In: Soewondo P, Subekti I, Gustaviani R, editor. *Optimizing Efforts in the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus*. Jakarta Diabetes Meeting; October 2004; Jakarta, Indonesia. Jakarta: Divisi Endokrinologi dan Metabolik FK UI; 2004.53-67.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20(6):876-913.
4. Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide-1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr* 2007;137:2547S-2551S.
5. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr* 2005;93:S157-S161.
6. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, Remacle C, Catillon G, Delzenne NM. Involvement of Endogenous Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) amide On Glycaemia Lowering Effect Of Oligofructose In Streptozotocin Treated Rats. *J Endocr* 2005;185:457-65.
7. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effect of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Res* 1984;4:961-6.
8. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, et al. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999;69:64-9.
9. Luo J, Yperselle MV, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FRJ, et al. Chronic consumption of short chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000; 130:1572-7.
10. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2006. Jakarta.
11. Madiyono B, Moeslichan MZ, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto H. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto. 2008. hal.302-31.
12. Andayani DE. Korelasi kadar vitamin C plasma dengan malondialdehida, monosit dan HbA1c penderita diabetes melitus tipe 2. Jakarta : Program Pendidikan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Gizi Klinik Kekhususan Ilmu Gizi Klinik. 2006:76.
13. Marks biochemistry. Metabolisme karbohidrat. In: Marks DB, Marks AD, Smith CM. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta:EGC.2000:405.

14. Anderson JW. Diabetes Mellitus: Medical nutrition therapy. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editor. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins. 2006:1043-64.
15. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007. Jakarta.
16. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and intervention for diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:S61-S78.
17. Kandou TL. Pengaruh pemberian bekatul terhadap kadar glukosa darah penderita non insulin dependen diabetes melitus rawat jalan. Dalam: Tesis magister sains ilmu gizi klinik. Jakarta : Program Pendidikan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Gizi Klinik Kekhususan Ilmu Gizi Klinik. 1995:60.
18. Coussement P, Franck A. Inulin and Oligofructose. In: Cho SS, Dreher ML, editor. *Handbook of Dietary Fiber*. New York: Marcel Dekker 2001:721-32.
19. Food and Drug Administration. Generally recognized as safe notification for short chain fructooligosaccharide. Virginia: Environ International Corporation. 2000.
20. Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Stump SE, editor. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. 12th ed. Missouri: Saunders Elsevier. 2008:47-48.
21. Niness KR. Inulin and oligofructose: What are they? *J Nutr* 1999;129:1402S-1406S.
22. Aeberli I, Molinari L, Spinaz G, Lehmann R, l'Allemand D, Zimmermann MB. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr* 2006;84:748-55.
23. Harun SR, Putra ST, Chair I, Sastroasmoro S. Uji Klinis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto. 2008.hal.166- 92.



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1353 Jakarta 10132

Kampus Salemba Telp. 31539321, 31539323, 31539377, 31539360, 31539377, 31539326. Fax. 31539372, 31539388. e-mail: e.ked@ui.ac.id

NOMOR : 32 IPT02.FK/ETIK/2010

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL — CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Committee of The Medical research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research. has carefully reviewed the proposal entitled:

"Pengaruh Pemberian Fruktooligosakarida Terhadap Kadar Hormon Glukagon-Like Pertide-1 dan Glukosa Postrandial Pasien Diabetes Melitus Tipe-2".

Peneliti Utama : dr. Nurul Ratna Mutu Manikam
Name of the principal investigator

Nama Institusi : Ilmu Gizi FKUI/RSUM

dan telah menyetujui protocol tersebut di atas. *approved the above mentioned proposal.*



1 Februari 2010

Chairman
Ketua

Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.

Formulir A1

LEMBAR INFORMASI PENELITIAN

Judul penelitian :

PENGARUH PEMBERIAN FRUKTOOLIGOSAKARIDA TERHADAP KADAR HORMON *GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1* DAN GLUKOSA DUA JAM POSPRANDIAL PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Penyakit diabetes melitus (DM), yang umumnya disebut sebagai penyakit kencing manis merupakan penyakit kronis yang jika tidak terkendali dengan baik dapat mengakibatkan berbagai komplikasi. Perencanaan makan bagi pasien DM penting dilakukan untuk membantu meningkatkan efektivitas obat, sehingga komplikasi lebih lanjut dapat dicegah. Penambahan asupan serat dalam makanan sehari-hari penting dilakukan untuk membantu menurunkan kadar gula darah, yaitu salah satunya dengan menambahkan konsumsi fruktooligosakarida (FOS). Selain itu, konsumsi FOS juga bermanfaat untuk membantu meningkatkan jumlah bakteri baik dalam usus dan membantu kelancaran buang air besar.

Bersama ini kami jelaskan bahwa mulai bulan Februari 2010 akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian FOS dalam menurunkan kadar gula darah yang melibatkan pasien DM tipe 2. Anda akan diberi minuman mengandung FOS, yang akan anda konsumsi satu kali per hari selama 28 hari (satu bulan) secara terus-menerus. Efek yang mungkin anda rasakan berupa kembung, mual, buang gas (kentut), lebih sering buang air besar, hingga diare. Namun efek tersebut akan berkurang apabila anda sudah terbiasa mengkonsumsi FOS dan hilang dengan sendirinya setelah konsumsi dihentikan. Selama periode penelitian anda diminta untuk tetap mengkonsumsi sayur dan buah (2–3 porsi per hari) dan menghentikan konsumsi yogurt atau susu yang mengandung FOS. Hal tersebut untuk mengurangi efek samping yang mungkin terjadi. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Apabila anda bersedia untuk ikut serta dalam penelitian ini, maka akan dilakukan pengambilan data, meliputi:

1. Wawancara untuk mengetahui usia, alamat, tingkat pendidikan, dan penghasilan.
2. Wawancara mengenai mengenai makanan dan minuman yang biasa dikonsumsi sehari menjelang pemeriksaan.
3. Anda akan diminta mencatat seluruh makanan yang anda konsumsi selama tiga hari (meluputi dua hari kerja, dan satu hari libur).
4. Anda diminta mencatat data mengenai suplemen FOS yang telah dikonsumsi, dan membawa catatan tersebut saat datang ke poliklinik.
5. Pengukuran berat badan, tinggi badan dan lingkar pinggang.
6. Pengambilan darah secara keseluruhan sebanyak ± 25 cc, yang sebelumnya anda akan diminta untuk berpuasa semalaman selama 10–12 jam.
7. Membawa kembali bungkus suplemen yang telah anda konsumsi untuk diserahkan kepada peneliti.

Keikutsertaan anda dalam penelitian ini bersifat sukarela dan anda berhak menolak atau mengundurkan diri selama periode penelitian berlangsung. Semua data penelitian ini akan diperlakukan rahasia, sehingga tidak memungkinkan orang lain untuk menghubungkannya dengan anda.

Jika anda mengikuti penelitian ini maka anda akan mendapatkan penggantian uang transport sebesar Rp 25.000,- (dua puluh lima ribu rupiah) untuk datang kembali ke Poliklinik Metabolik-Endokrin FKUI/RSCM untuk proses wawancara dan pengambilan sampel darah. Biaya pemeriksaan kadar gula darah dan kadar hormon tidak dibebankan pada anda.

Apabila anda bersedia ikut serta dalam penelitian ini, kami mohon kesediaan anda untuk menandatangani surat persetujuan menjadi peserta penelitian ini. Namun, apabila anda tidak bersedia, maka hal tersebut tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan yang anda terima.

Bila ada hal yang masih belum jelas mengenai penelitian ini, anda diberi kesempatan untuk bertanya kepada dr. Nurul Ratna (telepon: 081330027475).

Atas kesediaan Bapak/Ibu/Saudara/Saudari, kami ucapkan terima kasih.



Formulir A2

No. urut :

No.rekam medik :

Lembar Persetujuan (Informed Consent)

**DEPARTEMEN ILMU GIZI PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

SURAT PERSETUJUAN MENJADI PESERTA PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Usia : tahun Jenis Kelamin: Laki-laki/Perempuan

Alamat :

.....

Pendidikan :

Pekerjaan :

No.telp yang dapat dihubungi :

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan mengerti manfaat penelitian, dengan sukarela menyetujui untuk ikut serta dalam penelitian tersebut dengan catatan apabila sewaktu-waktu dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan persetujuan ini.

Peneliti,

Jakarta,.....

Yang membuat pernyataan,

(dr.Nurul Ratna)

(.....)

Saksi,

(.....)

Hubungan dengan peserta penelitian

.....

Formulir A3

No. urut :

No. rekam medik :

Formulir Seleksi dan Riwayat Penyakit

Tanggal pemeriksaan :

Nama :

Jenis kelamin : Laki-laki/perempuan

a. Wawancara

	Ya	Tidak
Kriteria penerimaan 1. Usia 40–64 tahun 2. Menggunakan obat metformin dan atau sulfonilurea/glinid. 3. Belum pernah mendapatkan obat golongan GLP-1 <i>mimetics</i> atau DPP IV inhibitor.		
Kriteria penolakan 1. Untuk subyek perempuan : hamil/menyusui 2. Menderita komplikasi penyakit ginjal atau hati 3. Mendapat terapi insulin		

b. Pemeriksaan antropometri (periode pra perlakuan)

Paramater	Pengukuran ke-1	Pengukuran ke-2	Rerata
Berat badan (kg)			
Tinggi badan (cm)			
IMT (kg/m ²)			

Kesimpulan : terpilih/tidak terpilih sebagai subyek penelitian.

b. Pemeriksaan antropometri (periode pasca perlakuan)

Paramater	Pengukuran ke-1	Pengukuran ke-2	Rerata
Berat badan (kg)			
Tinggi badan (cm)			
IMT (kg/m^2)			



II. Keadaan Penyakit

Lama menderita DM :

Jenis obat yang dikonsumsi :

Penyakit lain yang menyertai (sebutkan jika ada) :



Formulir B1

No. urut :

No.rekam medik :

Lembar Catatan Asupan Makanan (food recall 1 x 24 jam)

Nama :

Alamat :

Hari/tanggal : (hari kerja/hari libur)

Waktu (jam)	Nama makanan/minuman (komposisi makanan)	Bahan makanan (cara memasak, merk)	Ukuran		Analisis
			Ukuran rumah tangga	Gram	
Makan pagi (pk.....)					
Makan siang (pk.....)					
Makan malam (pk.....)					

Suplemen vitamin/mineral (bila menggunakan):

.....tablet/kaplet/kapsul

Merk.....

.....x/hari

Formulir B2

No. urut :

No.rekam medik :

Lembar Catatan Asupan Makanan dan Suplemen FOS (*Food records*)

Nama :

Alamat :

Hari/tanggal : (hari kerja/hari libur)

Jenis	Waktu (jam)	Makanan/minuman	Cara memasak, merk	Ukuran rumah tangga
Makan pagi				
Selingan pagi				
Makan siang				

Selingan siang				
Makan malam				
Selingan malam				

Suplemen vitamin/mineral (bila menggunakan):

.....tablet/kaplet/kapsul Merk..... x/hari

Formulir B3

No. urut :

No.rekam medik :

Lembar Pemeriksaan Laboratorium

Laboratorium

Tanggal pemeriksaan	Pemeriksaan	Minggu ke-1	Minggu ke-4	Rerata
	Glukosa darah puasa (mg/dL)			
	Glukosa darah 2JPP (mg/dL)			

GLP-1 (ng/mL)	Awal penelitian	Akhir penelitian
Sebelum makan (puasa)		
Menit ke-10		
Menit ke-120		

Formulir B4

No. urut :

No.rekam medik :

Lembar Keluhan Subyek

Minggu ke-1 (..../..../2010)

Keluhan umum :

Keluhan lain : 1.....

2.....

3.....

4.....

Frekuensi BAB :

Minggu ke-2 (..../..../2010)

Keluhan umum :

Keluhan lain : 1.....

2.....

3.....

4.....

Frekuensi BAB :

Minggu ke-3 (..../..../2010)

Keluhan umum :

Keluhan lain : 1.....

2.....

3.....

4.....

Frekuensi BAB :

Minggu ke-4 (...../...../2010)

Keluhan umum :

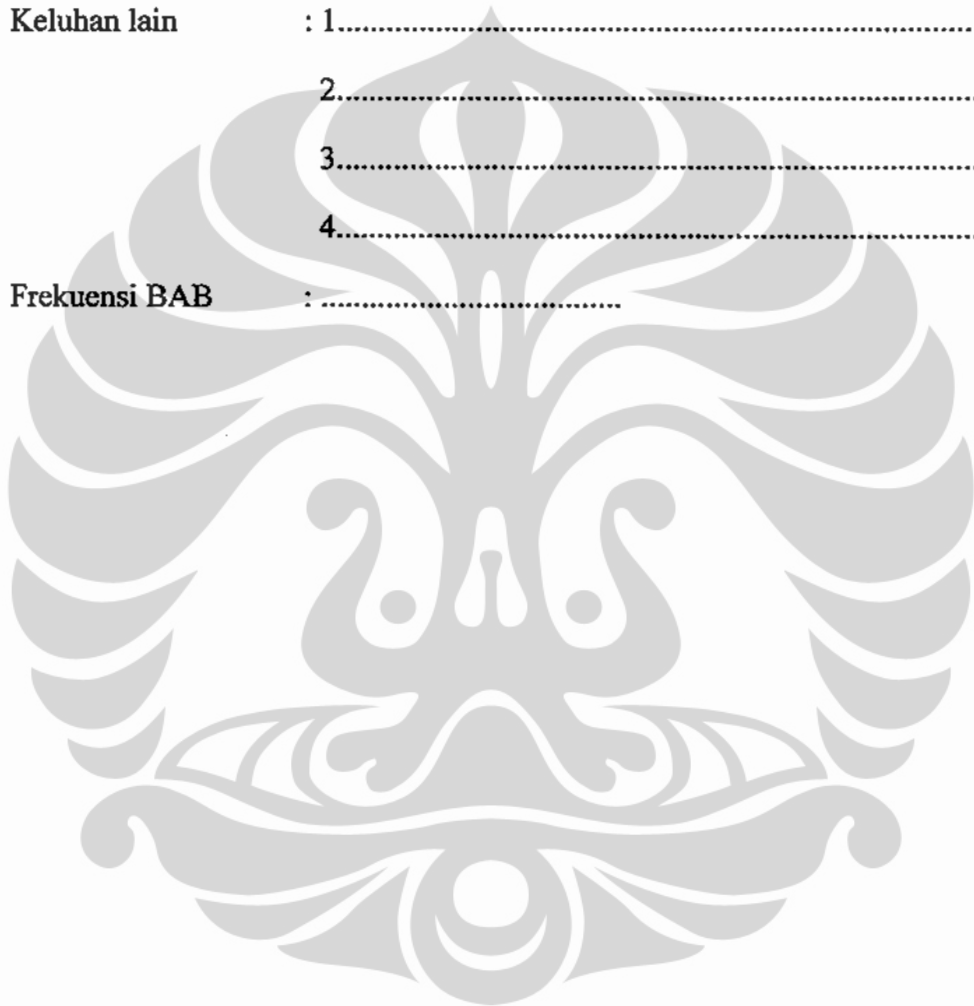
Keluhan lain : 1.....

2.....

3.....

4.....

Frekuensi BAB :



LAMPIRAN 1

Prosedur Pemeriksaan Laboratorium

Semua bahan pemeriksaan dari darah disentrifugasi selama 10–15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk mendapatkan plasma. Selanjutnya plasma dimasukkan ke dalam tabung reaksi dari alat pemeriksaan yang telah dilengkapi dengan beberapa reagen untuk pemeriksaan konsentrasi gula darah puasa dan posprandial. Hasilnya secara otomatis dapat diketahui dalam beberapa menit pada layar komputer.

1. Pemeriksaan Glukosa Darah

Alat : ADVIA Chemistry

Metode: Glukosa heksokinase

Prinsip:



Enzim heksokinase berperan sebagai katalis pada reaksi glukosa dan *adenosine triphosphate* (ATP) untuk membentuk glukosa-6-fosfat dan *adenosine diphosphate* (ADP). Selanjutnya jika tersedia NAD maka enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PDH) akan mengoksidasi glukosa-6-fosfat menjadi 6-fosfoglukonat. Peningkatan NADH sebanding dengan peningkatan konsentrasi glukosa. NADH dapat menyerap sinar ultraviolet dan konsentrasi NADH dapat diketahui dengan mengukur absorbansi NADH dengan alat spektroskopi cahaya pada panjang gelombang 340 nm.

2. Pemeriksaan Hormon GLP-1

Alat : EIA Kit BioVendor

Prinsip: Pemeriksaan dilakukan berdasarkan enzim kompetitif *immunoassay* menggunakan kombinasi antibodi GLP-1 spesifik dan sistem afinitas biotin-avidin. Sampel yang akan diperiksa dan antibodi GLP-1 ditambahkan ke dalam

tabung reaksi agar terjadi imunoreaksi kompetitif. Selanjutnya dilakukan inkubasi dan ditambahkan HRP *streptoavidin* (SA-HRP) untuk membentuk kompleks antara antibodi GLP-1 dan HRP *streptoavidin-biotinylated*. Pemeriksaan aktivitas enzim HRP dilakukan menggunakan *o-phenylenediamine dihydrochloride* (OPD) agar konsentrasi GLP-1 dapat dihitung.

Prosedur pemeriksaan :

1. Sampel darah yang telah disentrifugasi dan reagen yang diperlukan diletakkan di dalam suhu ruangan selama \pm satu jam.
2. Sebanyak 0,35 mL larutan pencuci (*washing solution*) ditambahkan ke dalam masing-masing tabung yang telah berisi sampel plasma, kemudian aspirasi cairan dan ulangi prosedur ini sebanyak dua hingga tiga kali.
3. 40 μ L larutan antigen dan 40 μ L antibodi GLP-1 ditambahkan ke dalam tabung.
4. Tabung ditutup dengan plastik berperekat dan diinkubasi ke dalam ruangan bersuhu 4° C semalaman, selama 16-18 jam.
5. Setelah dilakukan inkubasi, penutup plastik diangkat, kemudian larutan diaspirasi ke dalam tabung dan dicuci dengan 0,35 mL larutan pencuci sebanyak empat kali.
6. Sebanyak 120 μ L SA-HRP ditambahkan ke dalam botol terpisah, kemudian dikocok dengan rata.
7. 100 μ L larutan SA-HRP disedot ke dalam botol, kemudian ditambahkan ke dalam tabung reaksi.
8. Tabung reaksi ditutup dengan plastik berperekat, lalu dilakukan inkubasi ke dalam suhu ruangan (20-30° C) selama satu jam. Selama proses inkubasi tabung harus dikocok dengan alat *microtiter shaker*.
9. Sambil menunggu proses inkubasi, tablet OPD dilarutkan ke dalam 12mL buffer substrat.
10. Penutup plastik dibuka, kemudian ditambahkan 0,35 mL larutan pencuci dan larutan diaspirasi berulang kali hingga lima kali.
11. Sebanyak 100 μ L *substrate solution* ditambahkan ke dalam tabung, kemudian tabung kembali ditutup dengan plastik berperekat. Dilakukan

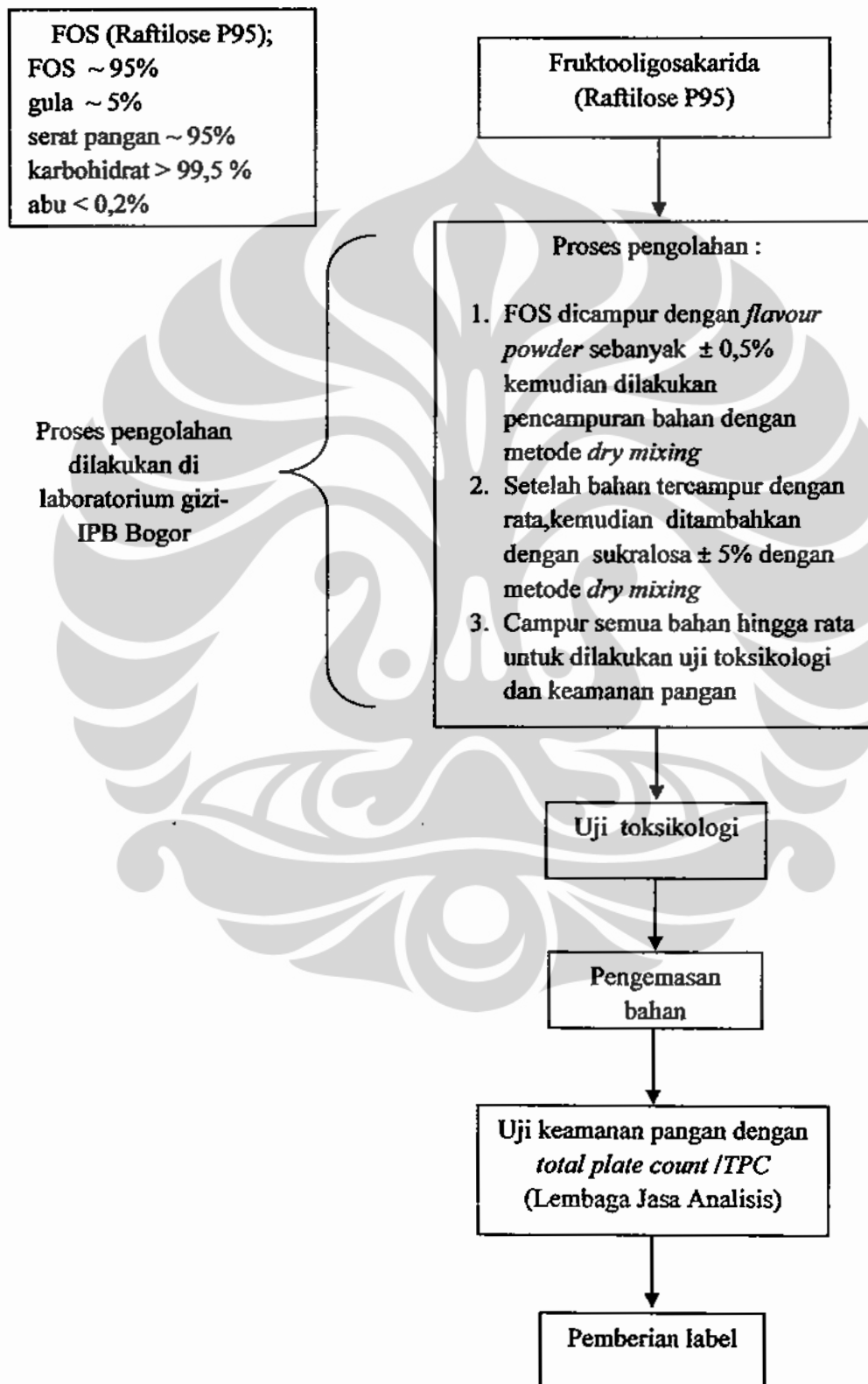
inkubasi selama 30 menit dalam suhu ruangan dengan kondisi gelap, agar terjadi reaksi perubahan warna .

12. 100 μL *stopping solution* ditambahkan ke dalam tabung untuk menghentikan reaksi perubahan warna.
13. Konsentrasi GLP-1 dihitung dengan menggunakan kurva standar perhitungan GLP-1 yang terdapat dalam kit.



LAMPIRAN 2

Proses Pengolahan Minuman



LAMPIRAN 3

**ANALISIS FISIK DAN KIMIA MINUMAN YANG
DIPERKAYA FRUKTOOLIGOSAKARIDA**

Analisis	Satuan	Hasil	Kandungan per takaran saji (11,63 g)	Satuan
Energi	kcal/g	3,305-3,684	38,437 - 42,845	kcal
Air	%	1,540-2,468	0,179 - 0,287	g
Abu	%	1,755-2,203	0,204 - 0,256	g
Serat Makanan Tak Larut	%	0,081-0,099	0,009 - 0,012	g
Serat Makanan Larut	%	0,063-0,362	0,007 - 0,042	g
Total Serat Makanan	%	0,162-0,443	0,019 - 0,052	g
Total Gula	%	88,772- 88,895	10,324 - 10,338	g
Kadar Ca	mg/100g	26,465- 26,521	3,078 - 3,084	mg
Kadar P	mg/100g	26,047- 37,141	3,029 - 4,319	mg
Kadar Zn	mg/100g	1,210-1,304	0,141 - 0,152	mg
Kadar Mg	mg/100g	1,108-1,470	0,129 - 0,171	mg
Kadar K	mg/100g	0,787	0,092	mg
pH		6,322 - 6,459		
Viskositas	cp	98,554 - 99,362		
Kelarutan	%	3,75 -3,90		

LAMPIRAN 4

Makanan Standar Tes Pembebanan Glukosa

Nama makanan	Bahan makanan	Jumlah (gram)	Energi total (kalori)	Karbohidrat (gram)	Protein (gram)	Lemak (gram)
Bubur ayam	Beras putih	50	180	40	2,8	0,3
	Daging ayam	30	95	0	11,2	6,3
	Minyak kelapa	5	36	0	0	4,2
	Kacang tolo	5	5,8	1	0,4	0
	Kaldu ayam	200 (mL)	26,3	2,7	2,7	1
	Bawang merah	2,5	1,1	0,3	0	0
	Bawang putih	1	0,7	0,2	0	0
	Daun bawang	1	0,2	0	0	0
	Bawang goreng	1	3	0,3	0	0,2
	Merica halus	1	2,7	0,5	0,1	0,1
	Garam	1	0	0	0	0
TOTAL			350,8	45 (52%)	17,2 (20%)	11,1 (28%)

LAMPIRAN 5

Menu Diet Seimbang Sehari

Diet DM Standar RSCM Jakarta

Pukul	Golongan bahan makanan	1100 kal	1300 kal	1500 kal	1700 kal	1900 kal	2100 kal	2300 kal	2500 kal
		KH: 160 g P: 50 g L: 30 g	KH: 195 g P: 55 g L: 35 g	KH: 225 g P: 60 g L: 40 g	KH: 260 g P: 65 g L: 45 g	KH: 300 g P: 70 g L: 50 g	K5: 325 g P: 80 g L: 55 g	KH: 350 g P: 85 g L: 60 g	KH: 390 g P: 90 g L: 65 g
07.00	Nasi atau penukar	50 g	100 g	100 g	100 g	150 g	150 g	150 g	150 g
	Daging atau penukar	35 g	35 g	35 g	35 g	35 g	35 g	35 g	35 g
	Tempe atau penukar	--	--	25 g	25 g	50 g	50 g	50 g	50 g
	Sayuran A atau penukar	S	S	S	S	S	S	S	S
	Sayuran B atau penukar	--	--	--	--	--	--	--	--
	Minyak atau penukar	5 g	5 g	5 g	5 g	10 g	10 g	10 g	10 g
10.00	Pepaya atau penukar	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g
	Susu atau penukar	--	--	--	--	--	--	200 cc	200 cc
13.00	Nasi atau penukar	100 g	100 g	200 g	200 g	200 g	250 g	300 g	300 g
	Ikan atau penukar	40 g	40 g	40 g	40 g	40 g	40 g	40 g	40 g
	Tempe atau penukar	50 g	50 g	50 g	50 g	50 g	50 g	50 g	100 g
	Sayuran A atau penukar	S	S	S	S	S	S	S	S
	Sayuran B atau penukar	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g
	Pepaya atau penukar	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g