

**PENGARUH KONSUMSI KOPI TERHADAP KEJADIAN DIABETES MELITUS TIPE 2
(Studi *Follow up* Gangguan Toleransi Glukosa di Depok Jawa Barat Tahun 2001-2008)**

Ekowati Rahajeng¹

¹Pusat Teknologi Terapan Intervensi Kesehatan Masyarakat
Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI

ABSTRACT

**EFFECT OF COFFEE CONSUMPTION FOR THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS
(Follow up Study for Impaired Glucose Tolerance in Depok, West Java 2001-2008)**

Coffee consumption is known to increase the risk of the incidence of Type 2 Diabetes Mellitus. Effect of coffee consumption on the occurrence of Type 2 diabetes has been investigated in 289 cases of impaired glucose tolerance (IGT) through prospective cohort studies since 2001 in Depok City, West Java. Coffee drinking habits was collected through measure of caffeine content were consumed. Caffeine content was measured by Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS) using the method High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Diagnosis of IGT determined based on examination results of fasting blood glucose levels ie lower 126 mg / dL and 2 hours after 75 g glucose load blood glucose levels ie 140-199 mg / dL. Diagnosis of diabetes melitus determined by the basis of the results of clinical examination and results of fasting blood glucose levels, ie ≥ 126 mg / dL and/or results of blood glucose 2 hours after glucose load, ie ≥ 200 mg/dl. The follow-up study, to confirm these effects was conducted in 2008. Multinomial logistic multivariate analysis of coffee consumption habits and all variables equally harmful risk of incident type 2 diabetes suggests that coffee consumption with caffen content of 240-359,9 mg caffen had high risk of type 2 diabetes with RR value 3.88 (95% CI 1.20, 8.75), and RR for coffee consumption with caffen content ≥ 360 mg caffen daily was 5.46 (95% CI 1.57, 11.86). Another factors was contribut to the incidence of type 2 diabetes mellitus is high fat consumption with RR 4.64 (95% CI 1.90, 10.28), obesity with RR 4.04 (95% CI 1.31, 8.27), and hypertriglyceride with RR 4.99 (95% CI 1.55, 10.19). High fiber consumption, and high physical activity was found to prevent Type 2 diabetes with RR 0.37 (95% CI 0.10, 0.70) and RR 0.42 (95% CI 0.18, 0.68).

Keywords: coffee consumption, type 2 Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Prevalensi diabetes mellitus (DM) di Indonesia menunjukkan kecenderungan peningkatan. Dari berbagai penelitian epidemiologi di Indonesia sebelum tahun 1990-an umumnya didapatkan prevalensi DM sebesar 1,5 – 2,3 persen pada penduduk 15 tahun ke atas, namun di Manado didapatkan prevalensi DM 6,1 persen. Prevalensi DM di daerah urban Jakarta didapatkan kenaikan dari 1,7 persen pada tahun 1982 menjadi 5,7 persen pada tahun 1993. Demikian pula di daerah urban ujung pandang, meningkat dari 1,5 persen pada tahun 1981 menjadi 2,9 persen pada tahun 1998.¹⁻³ Pada tahun 2001-2005, prevalensi diabetes pada penduduk 25 tahun ke atas di Kota Depok dan Jakarta, menjadi 11,8 – 14,7 persen.⁴ Dan Riskesdas 2007 mendapatkan prevalensi DM di daerah perkotaan Indonesia adalah 5,7 persen. Menurut provinsi, prevalensi DM tertinggi

terdapat di Kalimantan Barat dan Maluku Utara (masing-masing 11,1%), dan terendah di Papua (1,7%).⁵

Gangguan toleransi glukosa (GTG) merupakan kondisi pre-diabetes yang potensial berkembang menjadi diabetes melitus.⁶⁻¹⁰ Beberapa studi menunjukkan bahwa kualitas makanan memegang peranan utama pada patofisiologi DM tipe 2. Kualitas makanan tersebut seperti diit tinggi lemak, rendah serat dan rendah karbohidrat berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin. Pada populasi dengan prevalensi DM tinggi mempunyai karakteristik mengkonsumsi diit yang lebih banyak lemak, terutama *saturated fat*, daripada mereka yang mengikuti pola makan banyak sayuran dan buah-buahan serta tinggi karbohidrat, karena jenis makanan ini banyak mengandung serat. Perubahan pola makanan kepada pola makan kebarat-baratan mengakibatkan peningkatan prevalensi DM secara cepat.¹¹⁻¹⁴

Kebiasaan minum kopi yang berlebihan juga berperan terhadap terjadinya DM tipe 2. Namun pengaruh tersebut masih kontroversial. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan adanya risiko DM pada individu yang mempunyai kebiasaan minum kopi. Hal ini disebabkan karena unsur kafein dan *coffee Oil* dalam minuman kopi. Secara farmakologi kafein dengan konsentrasi yang tinggi (4 sampai 8 mg/Kg) mempunyai efek meningkatkan FFA dalam plasma darah dan meningkatkan basal metabolisme rate, mengganggu pengambilan dan penyimpanan Ca^{++} (13). Sedangkan *coffee Oil*, meningkatkan serum kolesterol, meningkatkan trigliserida dan serum *alanine aminotransferase*.¹⁵⁻¹⁷ Kondisi-kondisi tersebut berpengaruh terhadap terjadinya DM tipe 2. Sebaliknya, hasil studi epidemiologi di Belanda yang dilaporkan pada tahun 2002 menginformasikan bahwa kebiasaan minum kopi ≥ 7 gelas per hari, mencegah kejadian DM tipe 2. Pada penelitian secara krosesional di Kota Depok pada tahun 2001 diketahui bahwa, Kebiasaan minum kopi > 3 gelas per hari pada orang normal mempunyai risiko GTG sebesar 5 kali (OR 5,04 95% CI 1,62 – 15,69) dibanding yang tidak minum kopi atau minum kopi hanya 1 gelas per hari, dan jenis kopi hitam mempunyai risiko 5,38 kali (OR 5,385 95% CI 1,871 – 15,498). Risiko DM dari kasus GTG yang mempunyai kebiasaan minum kopi > 3 gelas per hari ditemukan tidak bermakna, namun jenis minuman kopi yang diminum (kopi hitam) mempunyai risiko yang tinggi (OR 15,92 95% CI 2,98 – 85,05), hal ini perlu diteliti lebih lanjut.¹⁸

Pengaruh konsumsi kopi terhadap DM pada kasus GTG telah diteliti melalui studi kohor di Depok tahun 2001-2003, dengan masa pengamatan 2 tahun 4 bulan. Berdasarkan Rasio Hazard suaian dengan variabel yang berpengaruh lain diketahui bahwa, konsumsi 184,6 – 239,9 mg kafein per hari pada kasus GTG ditemukan tidak memberikan risiko DM. Namun konsumsi 240 – 359,9 mg kafein per hari, memberikan risiko kejadian DM Tipe 2 sebesar 2,31 kali, dan konsumsi ≥ 360 mg kafein per hari memberikan risiko sebesar 2,92 kali, dibandingkan kasus GTG yang mengonsumsi kafein <184,6 mg per hari.¹⁸⁻²⁰ Pada tulisan ini akan dilaporkan hasil *follow-up* studi kohor tersebut, yang telah dilakukan pada tahun 2008 dengan tujuan mengkonfirmasi risiko yang telah ditemukan. Tulisan ini

diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang faktor risiko terjadinya DM tipe 2 dan efek kebiasaan minum kopi. Sehingga program pencegahan DM tipe 2 khususnya program diet dan pengaturan pola makan, dapat dilakukan dengan lebih baik.

BAHAN DAN CARA

Tulisan ini disusun berdasarkan data penelitian dari studi kohort prospektif pada kasus yang mengalami GTG yang biasa minum kopi dan kasus GTG yang tidak biasa minum kopi. Penelitian dilaksanakan dalam beberapa tahap yaitu; Pertama, pada tahun 2001, telah dipilih melalui *cluster random sampling* sebanyak 1.000 orang penduduk berusia 25–64 tahun, di Kelurahan Abadijaya, Kecamatan Sukmajaya, Kota Depok, Jawa Barat; Kedua, berdasarkan hasil pengamatan pada tahun 2001 itu, populasi dikelompokkan menjadi populasi DM, GTG, dan toleransi glukosa normal (TGN). Seluruh kasus GTG yang ditemukan pada tahun 2001 yaitu 289 orang, dijadikan populasi studi penelitian ini; Ketiga, setelah kasus GTG didapatkan, dilakukan seleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kasus GTG yang terpilih dijadikan sampel penelitian ini, kemudian dikelompokkan menjadi kelompok yang biasa minum kopi (sampel terpajan) dan kelompok yang tidak biasa minum kopi (sampel tidak terpajan); Pengamatan terhadap determinan lain yaitu obesitas, obesitas abdominal, pola konsumsi, aktivitas fisik, dan lipid darah, dilakukan bersamaan dengan pengamatan dan pengukuran terhadap faktor pemajanan utama yaitu konsumsi kopi; Keempat, *follow-up* dilakukan pada tahun 2002, tahun 2003, dan tahun 2008, untuk mengetahui perkembangan hasil jadi (kejadian DM Tipe 2) dan perubahan faktor pemajanan.

Diagnosis kasus GTG ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa <126 mg/dL dan kadar gula darah 2 jam sesudah pembebanan glukosa 75 g, yaitu 140–199 mg/dL. Diagnosis DM ditetapkan atas dasar hasil pemeriksaan klinis dan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, yaitu ≥ 126 mg/dL dan/atau hasil pemeriksaan gula darah 2 jam sesudah pembebanan glukosa, yaitu ≥ 200 mg/dL. Pemeriksaan klinis dilakukan oleh dokter spesialis penyakit dalam dari bagian

penyakit dalam RSCM Jakarta. Pemeriksaan kadar gula darah dilakukan dengan metode *Glucose Oxydase* dengan menggunakan perangkat pemeriksaan dari *RANDOX NO GL 364* oleh laboratorium Prodia Jakarta.

Data kebiasaan minum kopi dikumpulkan dengan cara wawancara dan pengukuran kandungan kafein dari minuman kopi yang biasa dikonsumsi responden. Wawancara dilakukan dengan menggunakan kuesioner dengan pertanyaan antara lain meliputi frekuensi minum kopi per hari dan frekuensi hari minum kopi selama satu minggu, jenis kopi (giling biasa dan instan), merek kopi, dan bahan lain yang dicampurkan pada minuman kopi. Frekuensi minum kopi per hari dihitung dalam jumlah gelas ukuran standar (gelas model *belimbing*) dengan volume 250 cc. Kebiasaan penggunaan jumlah bubuk kopi dalam satu gelas dan merek kopi yang digunakan diobservasi melalui kunjungan rumah setiap responden yang minum kopi. Kandungan kafein sesuai dengan masing-masing merek kopi dan jumlah bubuk kopi dalam satu gelas minuman kopi yang biasa diminum responden diukur melalui pemeriksaan sampel pada Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA), Universitas Indonesia. Pada laboratorium tersebut pemeriksaan dilakukan dengan alat Spektrofotometer Serapan Atom (SSA) yang menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Kebiasaan minum kopi dikelompokkan berdasarkan jumlah miligram kafein dari minuman kopi yang biasa diminum responden. Rerata jumlah miligram kafein yang biasa dikonsumsi responden setiap hari merupakan ukuran faktor pemajanan dari setiap responden. Nilai rerata tersebut adalah hitungan dari jumlah miligram kafein sesuai dengan merek kopi yang dikalikan jumlah dengan gelas kopi yang biasa diminum responden dalam 1 hari, dikalikan jumlah hari minum kopi selama minggu, kemudian dibagi 7.

Konsumsi makanan lainnya dikumpulkan melalui wawancara frekuensi dan kuantitas diit 24 jam yang dilakukan pada hari Sabtu dan Minggu. Informasi yang dikumpulkan adalah kuantitas diit 1 hari sebelumnya, yaitu hari Jumat dan Sabtu. Untuk mengantisipasi adanya perbedaan data kuantitas diit 24 jam pada hari Jumat dan Sabtu dengan hari lainnya, telah dilakukan validasi data diit melalui wawancara

pada hari yang berbeda terhadap 40 subjek (21,4%) penelitian yang dipilih secara acak. Hasil analisis mendapatkan nilai t setiap jenis diit mempunyai $p > 0,05$. Ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang berarti dari kuantitas jenis diit yang dikumpulkan pada hari Sabtu dan Minggu dengan data yang dikumpulkan pada hari lainnya.

Kondisi responden yang tidak dapat diketahui secara pasti sebelum terjadinya DM Tipe 2, pada penelitian dijadikan *sensor*. Yang termasuk dalam *sensor* adalah; hilang dari pengamatan yaitu responden pindah tempat tinggal dan tidak dapat dihubungi lagi; responden mengundurkan diri dari kegiatan penelitian; responden mengalami kejadian yang bukan merupakan hasil jadi penelitian ini, yaitu meninggal, menderita penyakit lain dengan kondisi yang parah sehingga tidak dapat diikuti lagi dalam penelitian ini.

Kriteria inklusi:

- 1) responden mengalami gangguan toleransi glukosa berdasarkan kriteria pemeriksaan yang sama (ditemukan atas dasar hasil survei faktor risiko PTM pada tahun 2001),
- 2) responden bersedia dilibatkan dalam penelitian dengan sukarela, dan
- 3) responden bertempat tinggal di Kelurahan Abadijaya.

Kriteria eksklusi:

- 1) responden sebelumnya pernah didiagnosis DM dan sedang mendapatkan pengobatan DM,
- 2) responden menderita/mempunyai riwayat penyakit fisik yang kronik (jantung, hipertensi, TBC, hepatitis, gastritis, psikotik) dan sedang mendapat pengobatan secara rutin untuk penyakit yang dialaminya,
- 3) wanita hamil dan wanita yang menggunakan kontrasepsi pil atau kontrasepsi suntik.

Penelitian ini mempunyai tiga hasil jadi, yaitu kejadian DM, GTG dan toleransi glukosa normal (TGN). Untuk menilai besarnya risiko faktor pemajanan pada setiap hasil jadi secara keseluruhan (*overall*), dilakukan analisis *Multinomial Logistic Regression*. Seluruh kasus DM dan kasus GTG yang didapatkan dari penelitian ini merupakan kelompok kasus, sedangkan seluruh subjek yang kembali normal

di akhir penelitian merupakan kelompok kontrol. Tujuan analisis ini adalah mendapatkan nilai RR (Risiko Relatif) faktor pemajanan pada setiap hasil jadi, yaitu perbandingan risiko relatif faktor pemajanan pada kejadian DM Tipe 2 dengan risiko relatif faktor pemajanan pada kejadian TGN sebagai dasar rujukan kategori hasil jadi dan perbandingan risiko relatif faktor pemajanan pada kejadian TGT dengan risiko relatif faktor pemajanan pada kejadian TGN sebagai dasar rujukan kategori hasil jadi.

HASIL

Gambaran Subyek Penelitian

Jumlah seluruh kasus gangguan toleransi glukosa yang terjaring dari studi pada tahun 2001 adalah 289 orang. Sesuai dengan kriteria eksklusi dan inklusi penelitian, jumlah subjek pada tahun 2001 yang memenuhi kriteria adalah 187 orang terdiri dari 85 orang mempunyai kebiasaan minum kopi dan 102 orang tidak mempunyai kebiasaan minum kopi.

Pada Tabel 1 dapat dilihat gambaran status kesehatan subyek yang diamati dari tahun 2001 hingga tahun 2008, berdasarkan kebiasaan minum kopi. Di tahun 2002, dua orang subyek tidak dapat diamati. Satu orang karena meninggal dunia akibat kecelakaan dan 1 orang lagi pindah ke daerah lain dan tidak dapat dihubungi lagi. Di tahun 2003, enam subjek lolos dari pengamatan karena pindah tempat tinggal dan mengundurkan diri. Pada pengamatan di tahun 2008 jumlah subyek yang tidak dapat diamati lagi adalah 14 orang. Tiga orang karena meninggal dunia akibat stroke dan serangan jantung dan 10 pindah tempat tinggal. Jumlah seluruh subyek yang berhasil diamati hingga tahun 2008 adalah 165 orang terdiri dari 80 orang mempunyai kebiasaan minum kopi dan 85 orang tidak mempunyai kebiasaan minum kopi. Jumlah seluruh subyek yang lolos dari pengamatan adalah 22 orang terdiri dari 5 orang mempunyai kebiasaan minum kopi dan 17 orang tidak mempunyai kebiasaan minum kopi.

Tabel 1
Gambaran Subyek Penelitian menurut Kebiasaan Minum Kopi dan Tahun Pengamatan

Status Kesehatan	Kebiasaan Minum Kopi											
	2001			2002			2003			2008		
	Ya	Tidak	Total	Ya	Tidak	Total	Ya	Tidak	Total	Ya	Tidak	Total
GTG	85	102	187	65	64	129	44	43	87	17	25	42
Menjadi DM	-	-	0	11	5	16	17	6	23	25	9	34
TGN	-	-	0	7	31	38	11	42	53	10	40	50
DM pada tahun sebelumnya	-	-	0	-	-	0	11	5	16	28	11	39
Jumlah subyek	85	102	187	84	101	185	84	95	179	80	85	165
Lolos dari pengamatan	-	-	0	1	1	2	1	5	6	3	11	14

GTG = Gangguan Toleransi Glukosa ; TGN= Toleransi Glukosa Normal; DM = Diabetes Melitus

Pada Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa di tahun 2002, 16 orang subjek berubah menjadi DM, 38 orang subjek menjadi toleransi glukosa normal (TGN), dan 131 subjek mengalami GTG. Pengamatan pada tahun 2003 menunjukkan bahwa subjek yang berubah menjadi diabetes adalah 23 orang, menjadi TGN adalah 53 orang, dan mengalami GTG adalah 87 orang. Sementara pada pengamatan di tahun 2008, kasus GTG yang menjadi DM ditemukan sebanyak 34 orang. Dengan demikian jumlah kasus DM samapai tahun 2008, seluruhnya

adalah 73 orang. Jumlah kasus yang tetap mengalami GTG adalah 42 orang, dan menjadi TGN 50 orang.

Kebiasaan Minum Kopi dan Kandungan Kafein

Ukuran banyaknya bubuk kopi yang dikonsumsi responden pada penelitian, menggunakan ukuran rumah tangga (URT) sendok teh. Sendok teh yang digunakan untuk mengukur banyaknya jumlah bubuk kopi yang biasa dikonsumsi subjek, adalah sendok teh

dengan merek Superdoll. Sendok yang digunakan telah ditera di Balai Metrologi Jakarta. Banyaknya jumlah bubuk kopi, dan besarnya kandungan kafein dalam satu gelas

minuman kopi, dari setiap jenis minuman berkafein yang biasa diminum responden pada penelitian ini dapat dilihat pada Daftar 1.

Daftar 1
Kandungan Kafein menurut Jumlah Bubuk dan Jenis Minuman Kopi/Teh dalam Satu Gelas Minuman pada Populasi yang Diteliti

No	Jenis Minuman	Jumlah Bubuk **	Kandungan Kafein (mg) *
1	Kopi Arabika	2 sendok teh (9,76 gram)	254,8
2	Kopi Robusta I	2 sendok teh (6,18 gram)	242,6
3	Kopi Kapal Api Spesial	2 sendok teh (7,35 gram)	239,5
4	Kopi Piala	2 sendok teh (7,55 gram)	203,4
5	Kopi Liong Bulan	2 sendok teh (6,78 gram)	195,8
6	Kopi Torabika	2 sendok teh (7,48 gram)	194,3
7	Kopi Kapal Api	2 sendok teh (7,45 gram)	158
8	Kopi Ayam Merak	2 sendok teh (7,74 gram)	133,6
9	Indocafe Capucino	1 bungkus (25 gram)	108
10	Kopi Good Day	1 bungkus (20 gram)	100,3
11	Kopi Robusta II	2 sendok teh (10,04 gram)	96,5
12	Indocafe Cofemix	1 bungkus (20 gram)	92,9
13	Kopi ABC Plus	1 bungkus (20 gram)	92,3
14	Nescafe 3 in 1	1 bungkus (20 gram)	78,9
15	Torabika Susu	1 bungkus (33 gram)	76,4
16	Kopi ABC Susu	1 bungkus (32 gram)	73,9
17	Kopi Susu-Jahe	1 bungkus (25 gram)	56,5
18	Kopi Parkita	2 sendok teh (8,76 gram)	32,2

* Kadar miligram kafein yang terdapat dalam sampel yang diseduh dengan 200 ml air panas.

** Teh Gol Para dan Cap Botol 1 sendok makan diseduh dengan 1.000 ml air panas.

Sendok yang digunakan adalah sendok teh dan sendok makan merek super doll. Sendok tersebut telah ditera oleh Balai Metrologi Jakarta.

Untuk mengetahui batasan konsumsi kafein yang berisiko terhadap diabetes telah dilakukan analisis *receiver operating characteristic* (ROC) dengan standar baku kejadian DM Tipe 2 pada penelitian ini. Atas dasar analisis ROC, konsumsi kopi dengan kandungan kafein \geq 184,6 mg kafein per hari, mempunyai sensitivitas 62,50% dan spesifisitas 78,11%. Pada Daftar 1, dapat dilihat bahwa 6 merek minuman kopi dari 18 merek minuman kopi yang diperiksa (33,3%), mempunyai kandungan kafein \geq 184,6 mg kafein.

Merujuk telitian fisiologi terdahulu, bahwa asupan kafein 4–8 mg/kg berat badan

mempunyai efek meningkatkan FFA, merangsang lipolisis, meningkatkan serum gliserol, dan mengganggu pengambilan dan penyimpanan Ca^{++} , dan atas dasar nilai rerata berat badan orang dewasa pada populasi studi yaitu 60 kg, serta sensitivitas dan spesifisitas optimal dari tiga titik potong batasan risiko DM Tipe 2 dari analisis ROC, kebiasaan minum kopi selanjutnya dikategorikan menjadi; (1) konsumsi rendah dengan asupan kafein $<$ 184,6 mg; (2) konsumsi sedang dengan asupan kafein \geq 184,6 mg – 239,9 mg; (3) konsumsi tinggi dengan asupan kafein 240 mg – 359,9 mg; (4) konsumsi sangat tinggi dengan asupan kafein \geq

360 mg. Konversi jumlah gelas minuman kopi, atas dasar empat batasan risiko DM Tipe 2 dari

asupan kafein, menurut jenis minuman kopi dapat dilihat pada Daftar 2.

Daftar 2
Konversi Jumlah Gelas Kopi Atas Dasar Tingkat Risiko Asupan Kafein per Hari menurut Jumlah Bubuk dan jenis Minuman Kopi

Jenis Minuman	Rendah (< 184,6 mg)	Sedang (≥ 184,6–239,9 mg)	Tinggi (240 – 359,9 mg)	Sangat Tinggi (≥ 360 mg)
Kopi Arabika	< ¾ gelas	¾ – < 1 gelas	1 – < 1½ gelas	≥ 1½ gelas
Kopi Robusta I	< ¾ gelas	¾ – < 1 gelas	1 – < 1½ gelas	≥ 1½ gelas
Kopi Kapal Api Spesial	< ¾ gelas	¾ – < 1 gelas	1 – < 1½ gelas	≥ 1½ gelas
Kopi Piala	< 1 gelas	1 – < 1¼ gelas	1¼ – < 1¾ gelas	≥ 1¾ gelas
Kopi Liong Bulan	< 1 gelas	1 – < 1¼ gelas	1¼ – < 1¾ gelas	≥ 1¾ gelas
Kopi Torabika	< 1 gelas	1 – < 1¼ gelas	1¼ – < 1¾ gelas	≥ 1¾ gelas
Kopi Kapal Api	< 1¼ gelas	1¼ – < 1½ gelas	1½ – < 2¼ gelas	≥ 2¼ gelas
Kopi Ayam Merak	< 1½ gelas	1½ – < 1¾ gelas	1¾ – < 2¾ gelas	≥ 2¾ gelas
Indocafe Capucino	< 1¾ gelas	1¾ – < 2¼ gelas	2¼ – < 3¼ gelas	≥ 3¼ gelas
Kopi Good Day	< 1¾ gelas	1¾ – < 2¼ gelas	2¼ – < 3¼ gelas	≥ 3¼ gelas
Kopi Robusta II	< 1¾ gelas	1¾ – < 2¼ gelas	2¼ – < 3½ gelas	≥ 3½ gelas
Indocafe Cofemix	< 2 gelas	2 – < 2¼ gelas	2¼ – < 3½ gelas	≥ 3½ gelas
Kopi ABC Plus	< 2 gelas	2 – < 2¼ gelas	2¼ – < 3½ gelas	≥ 3½ gelas
Nescafe 3 in 1	< 2 ½ gelas	2½ – < 3 gelas	3 – < 4 ½ gelas	≥ 4 ½ gelas
Torabika Susu	< 2 ½ gelas	2½ – < 3 gelas	3 – < 4 ½ gelas	≥ 4 ½ gelas
Kopi ABC Susu	< 2 ½ gelas	2 ½ – < 3 gelas	3 – < 4 ½ gelas	≥ 4 ½ gelas
Kopi Susu-Jahe	< 3 ¼ gelas	3 ¼ – < 4¼ gelas	4¼ – < 6½ gelas	≥ 6½ gelas
Kopi Parkita	< 5 ¾ gelas	5 ¾ – < 7 ½ gelas	7½ – < 11¼ gelas	≥ 11¼ gelas

Hubungan Konsumsi Kopi dan Faktor Metabolik Diabetes Melitus

Pada Daftar 3 dapat dilihat hubungan linier positif yang bermakna ($p < 0,05$) antara variabel konsumsi kopi dan FFA dengan koefisien regresi 0,32. Hubungan linier positif yang bermakna juga ditemukan antara konsumsi kopi dengan kadar insulin puasa (koef.= 0,16, $p = 0,04$), indeks resistensi insulin (koef.= 0,26, $p = 0,00$), glukosa darah puasa (koef. = 0,22 dan

$p = 0,00$) dan glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa (koef. = 0,34 dan $p = 0,04$). Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan setiap miligram konsumsi kafein akan diikuti peningkatan kadar FFA, indeks resistensi insulin, kadar glukosa darah puasa, dan kadar glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Namun, korelasi di antara variabel ditemukan masih lemah ($r < 0,50$).

Daftar 3
Regresi Linier Konsumsi Kopi dan Beberapa Faktor Metabolik DM

Faktor Metabolik	Coef	t	P
FFA	0,32	3,46	0,00
Insulin Puasa	0,16	2,15	0,04
Indeks Resistensi Insulin	0,26	2,01	0,04
Glukosa Darah Puasa	0,22	3,82	0,00
Glukosa Darah 2 jam beban glukosa	0,34	2,14	0,04

Faktor Kebiasaan Minum Kopi

Pada Tabel 2 dapat dilihat hasil analisis bivariat multinomial logistik. Terlihat bahwa tingginya konsumsi kopi mempunyai risiko relatif GTG dan DM yang meningkat sesuai dengan kandungan kafein yang dikonsumsi. Secara bermakna, konsumsi kopi tinggi memberikan risiko relatif GTG sebesar 3,82 kali dan risiko relatif DM Tipe 2 sebesar 4,80 kali. Konsumsi kopi sangat tinggi memberikan risiko relatif GTG sebesar 5,21 kali dan risiko relatif DM Tipe 2 sebesar 6,11 kali. Kebiasaan mencampur minuman kopi dengan susu atau krim ditemukan mencegah kejadian DM Tipe risiko

relatif 0,70 kali dan tetap GTG dengan risiko relatif 0,40 kali.

Faktor perilaku yang ditemukan mempunyai risiko terhadap kejadian DM Tipe 2, dan tetap GTG secara bermakna (dengan $p < 0,25$) pada analisis bivariat adalah konsumsi lemak, karbohidrat, serat, alkohol, asupan kalori, dan aktivitas fisik (Tabel 3). Faktor fisik dan biokimia yang ditemukan mempunyai risiko adalah obesitas, obesitas abdominal, hiperkolesterol dan hipertrigliserida, kolesterol LDL dan HDL, FFA, insulin puasa, dan resistensi insulin. Risiko untuk tetap GTG, adalah obesitas, obesitas abdominal, hipertrigliserida, dan FFA tinggi (Tabel 4).

Tabel 2
Rasio Risiko Relatif pada Kejadian Diabetes dan GTG menurut Faktor Kebiasaan Minum Kopi

Determinan	GTG			Diabetes Mellitus		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Konsumsi Kopi						
Rendah (< 184,6 mg kafein/hari)	1			1		
Sedang (184,6 – 239,9 mg kafein/hari)	1,01	0,78 ; 2,25	0,45	1,21	0,85 ; 2,12	0,33
Tinggi (240 – 359,9 mg kafein/hari)	3,82	1,70 ; 8,86	0,01	4,80	1,92 ; 9,14	0,00
Sangat Tinggi (\geq 360 mg kafein/hari)	5,21	1,59 ; 11,80	0,01	6,51	4,84 ; 12,29	0,00
Campuran Kopi						
Tidak ada	1			1		
Susu, krim	0,30	0,03 ; 0,52	0,00	0,34	0,20 ; 0,77	0,00
Jenis Gula						
Gula biasa	1			1		
Gula sintetis	0,40	0,34 ; 0,90	0,04	0,70	0,42 ; 0,82	0,03
Lama Minum Kopi						
< 10 tahun	1			1		
\geq 10 tahun	4,18	1,80 ; 9,73	0,00	1,78	0,65 ; 4,86	0,25

*Rujukan Rasio Risiko Relatif adalah kelompok subjek yang menjadi TGN

Tabel 5 menunjukkan hasil analisis multinomial logistik multivariat dari kebiasaan konsumsi kopi dan seluruh variabel yang berpotensi berisiko terhadap kejadian DM Tipe 2. Hasil analisis menunjukkan bahwa konsumsi kopi tinggi memberikan risiko DM Tipe 2 dengan RR 3,88 (95% CI 1,20 ; 8,75), konsumsi kopi sangat tinggi dengan RR 5,46 (95% CI 1,57 ; 11,86). Faktor lain yang ikut berkontribusi

terhadap kejadian DM tipe 2 adalah konsumsi lemak tinggi dengan RR 4,64 (95% CI 1,90 ; 10,28), obesitas abdominal dengan RR 4,04 (95% CI 1,31 ; 8,27), dan hipertrigliserida dengan RR 4,99 (95% CI 1,55 ; 10,19). Sementara konsumsi serat tinggi, dan aktivitas fisik tinggi ditemukan mencegah DM Tipe 2 dengan RR 0,37 (95% CI 0,10 ; 0,70) dan RR 0,42 (95% CI 0,18 ; 0,68)

Tabel 3
 Risiko Relatif Diabetes dan GTG menurut Diit dan Aktivitas Fisik

Faktor Risiko	GTG			Diabetes Mellitus		
	RR*	95%CI	p	RR*	95%CI	p
Merokok						
Tidak	1			1		
Ya	1,02	0,84 ; 1,44	0,10	1,04	0,87 ; 3,07	0,38
Konsumsi Alkohol						
Tidak	1			1		
Ya	1,19	0,77 ; 9,70	0,06	1,30	0,72 ; 6,52	0,15
Konsumsi Teh						
Rendah (< 8,7mg kafein/hari)	1			1		
Tinggi (≥8,7mg kafein/hari)	0,54	0,27 ; 1,69	0,31	0,74	0,64 ; 1,29	0,10
Konsumsi Lemak						
Rendah (< 40 gram/hari)	1			1		
Tinggi (≥ 40 gram/hari)	4,52	1,69 ; 8,29	0,00	5,30	4,75 ; 11,37	0,00
Konsumsi Serat						
Rendah (< 25 gram/hari)	1			1		
Tinggi (≥ 25 gram/hari)	0,48	0,24 ; 0,67	0,00	0,27	0,19 ; 0,47	0,00
Asupan Kalori						
Rendah (< 1700 Kcal/hari)	1			1		
Tinggi (≥ 1700 Kcal/hari)	2,84	1,06 ; 3,94	0,04	3,90	1,67 ; 6,45	0,00
Kons Karbohidrat						
Rendah (< 250 gram/hari)	1			1		
Tinggi (≥ 250 gram/hari)	1,99	0,95 ; 4,74	0,20	4,44	2,55 ; 7,62	0,00
Kons Magnesium						
Rendah (< 167mg/hari)	1			1		
Tinggi (≥ 167mg/hari)	1,11	0,85 ; 2,42	0,09	1,28	0,75 ; 2,51	0,36
Kons Soft drink						
< 1 botol/hari	1			1		
≥ 2 botol/hari	0,53	0,10 ; 5,31	0,49	2,09	0,76 ; 11,55	0,30
Kons Energidrink						
< 1 botol	1			1		
≥ 1 botol/hari	0,81	0,54 ; 4,60	0,72	2,72	0,76 ; 6,12	0,29
Aktivitas Fisik						
Kurang (indeks <120 menit/hari)	1			1		
Aktif (indeks ≥120 menit/hari)	0,70	0,35 ; 1,41	0,32	0,32	0,01 ; 0,14	0,00
Umur						
25 – 40 tahun	1			1		
41 – 64 tahun	4,11	2,25 ; 7,07	0,00	6,69	3,61 ; 15,09	0,00

* Rujukan Rasio Risiko Relatif adalah kelompok subjek yang menjadi TGN

Tabel 4
Rasio Risiko Diabetes dan GTG menurut Faktor Fisik dan Biokimia

Karakteristik Faktor	GTG			Diabetes Mellitus		
	RR	95%CI	p	RR	95%CI	p
Obesitas (IMT \geq 25)						
Tidak	1			1		
Ya	2,40	1,11 ; 5,06	0,02	5,99	3,19 ; 10,28	0,00
Obes. Abdominal (RPP $P \geq$ 0,95; W: \geq0,85)						
Tidak	1			1		
Ya	2,60	1,86 ; 5,98	0,03	3,88	2,39 ; 6,26	0,00
Hiperkolesterol (\geq 200 mg/dL)						
Tidak	1			1		
Ya	4,71	2,37 ; 9,03	0,00	5,37	2,81 ; 11,21	0,00
Hipertriglisierida (\geq 200 mg/dL)						
Tidak	1			1		
Ya	2,32	0,93 ; 6,17	0,24	4,28	1,82 ; 8,68	0,01
Kolesterol HDL (\geq 45 mg/dL)						
Rendah	1			1		
Tinggi	1,05	0,95 ; 3,70	0,22	0,60	0,62 ; 1,04	0,06
Kolesterol LDL (\geq 130 mg/dL)						
Rendah	1			1		
Tinggi	2,71	0,96 ; 3,40	0,08	4,60	2,59 ; 8,16	0,00
Insulin Puasa (6 – 27 μ IU/mL)						
Normal	1			1		
Tidak Normal	1,21	0,96 ; 2,20	0,06	3,57	2,52 ; 8,40	0,00
Resistensi Insulin Tinggi (indeks \geq 4,3)						
Tidak	1			1		
Ya	2,26	0,97 ; 4,91	0,06	29,61	13,58 ; 25,5	0,00
FFA Tinggi (\geq 0,93 mM)						
Rendah	1			1		
Tinggi	2,98	1,20 ; 4,10	0,00	7,08	2,77 ; 12,43	0,00

* Rujukan Rasio Risiko Relatif adalah kelompok subjek yang menjadi TGN

Tabel 5
Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik Multinomial Kejadian DM Tipe 2 (Model Lengkap)

Variabel	Koef	RR	95% CI	Nilai p
Konsumsi Kopi Sedang (184,6 – 239,9 mg kafein/hari)	0,73	1,24	0,79 ; 5,99	0,23
Konsumsi Kopi Tinggi (240 – 359,9 mg kafein/hari)	1,68	3,88	1,20 ; 8,75	0,01
Konsumsi Kopi Sangat Tinggi (\geq 360 mg kafein/hari)	1,92	5,46	1,57 ; 13,86	0,01
Konsumsi Serat Tinggi (\geq 25 gram /hari)	-1,29	0,37	0,10 ; 0,70	0,00
Konsumsi Lemak Tinggi (\geq 40 gram/hari)	1,49	4,64	1,90 ; 10,28	0,00
Aktivitas Fisik Tinggi (indeks aktivitas \geq 120 menit/hari)	-1,50	0,42	0,18 ; 0,68	0,01
Obesitas Abdominal (RPP; $P >$ 0,95; W: $>$ 0,85)	1,15	4,04	1,31 ; 8,27	0,02
Hipertriglisierida (\geq 200 mg/dL)	1,48	4,99	1,55 ; 10,19	0,01
Konstanta	-1,11			

* Rujukan Rasio Risiko Relatif adalah kelompok subjek yang menjadi TGN

BAHASAN

Hasil analisis menunjukkan bahwa kasus GTG yang mempunyai kebiasaan mengkonsumsi kopi tinggi (240 – 359,9 mg kafein/hari) mempunyai risiko DM Tipe 2 3,88 kali lebih besar dari kasus GTG yang tidak mempunyai kebiasaan mengkonsumsi kopi. Kebiasaan mengkonsumsi kopi sangat tinggi (≥ 360 mg kafein/hari) mempunyai risiko lebih besar lagi yaitu 5,46 kali. Hasil ini konsisten dengan laporan sebelumnya pada tahun 2004 yaitu dengan masa pengamatan 2 tahun 4 bulan, konsumsi 240 – 359,9 mg kafein per hari, memberikan risiko kejadian DM Tipe 2 sebesar 2,31 kali, dan konsumsi ≥ 360 mg kafein per hari memberikan risiko sebesar 2,92 kali, dibandingkan kasus GTG yang tidak mengkonsumsi kafein atau mengkonsumsi $<184,6$ mg per hari. Penelitian lain yang sejalan dengan hasil ini antara lain, Studi kasus kontrol pada tahun 1990 dengan *populasi reference* subyek pada studi “ Childhood Diabetes di Finlandia” yang dilaksanakan selama September 1986 sampai dengan April 1989 menemukan bahwa kebiasaan minum kopi lebih dari 2 gelas per hari pada anak-anak (1 –14 tahun) berhubungan dengan meningkatnya risiko diabetes tipe 1 (OR 1,94; 95 % CI 1,08 – 3,47). Risiko tersebut sudah dikontrol dengan umur anak-anak dan jenis kelamin anak-anak.²⁰

Penelitian endokrinologi yang dipublikasikan oleh Diabetes Care mengungkapkan bahwa, ketika para partisipan dengan diabetes meminum pil yang mengandung kafein yang sama dengan empat cangkir kopi, kadar glukosa mereka naik hingga 8%. Pada saat partisipan meminum pil kafein setelah makan malam, kadar gula darah mereka naik hingga 26% dibandingkan mereka minum pil kosong atau plasebo. Kafein diketahui mengganggu proses pergerakan glukosa dalam darah ke bagian tubuh yang menggunakan glukosa sebagai bahan bakar. Mereka juga mengatakan, konsumsi kafein dapat melepaskan adrenalin dalam tubuh yang diketahui meningkatkan kadar gula darah.²¹

Respon metabolik dari konsumsi kafein antara lain dapat meningkatkan konsentrasi dari sirkulasi katekolamin, meningkatkan aktifitas renin dalam plasma dan dapat meningkatkan sekresi hormon paratiroid. *Coffee Oil* pada

minuman kopi, dilaporkan meningkatkan serum kolesterol, meningkatkan trigliserida dan serum *alanine aminotransferase*. Dilaporkan bahwa kafein dengan dosis tinggi (4 –8 mg/kg) dapat meningkatkan sekresi hormon epinefrin dan mempengaruhi sirkulasi insulin. Pengaruhnya terhadap sirkulasi insulin ini berkaitan dengan respons sekresi insulin akibat peningkatan sekresi enzim pankreas, peningkatan sekresi asam lemak bebas (FFA) dalam plasma dan peningkatan basal metabolisme rate (BMR). Pengaruh kafein secara selular, berhubungan dengan translokasi kalsium intraselular, mengakumulasi peningkatan siklus nukleotida, dan memblokir reseptor adenosin. Kafein dengan konsentrasi 0,5 sampai 1 mM mempengaruhi pengambilan dan penyimpanan Ca^{++} oleh retikulum sarkoplasmik di otot lurik.²²⁻³¹

Hasil penelitian yang bertentangan dengan hasil penelitian ini antara lain adalah penelitian yang pada populasi orang Belanda yang juga dilakukan secara kohor pada *population-based* 17,111 orang, yang direkrut pada tahun 1987 dan tahun 1997. Dengan sampel laki-laki dan perempuan berumur 30-60 tahun. Sejumlah 306 kasus baru DM tipe 2 ditemukan setelah 125,774 person-years pengamatan. Setelah dilakukan analisa penyesuaian dengan beberapa variabel yang berpotensi sebagai *confounder* (penyakit jantung, tekanan darah tinggi, umur, berat badan, dan jenis kelamin), dilaporkan bahwa mereka yang minum sedikitnya 7 cangkir kopi setiap harinya, mempunyai risiko yang lebih rendah terhadap diabetes tipe 2 (OR 0.50 dan 95% CI 0.35-0.72, $p=0.0002$) untuk mengalami DM tipe 2 dibandingkan mereka yang minum 2 cangkir atau lebih.^{18,32-34} Studi ini menyebabkan kontroversi, sebab kafein diketahui mengurangi sensitifitas organ terhadap hormon insulin. Peneliti ini memperkirakan adanya komponen lain pada kopi, seperti magnesium dan asam klorogenik yang bisa mencegah DM tipe 2. Peneliti lain di bidang gizi dengan studi follow-up 8,4 tahun mendapatkan bahwa penurunan risiko diabetes pada mereka yang mengkonsumsi kopi tinggi disebabkan karena penurunan berat badan. Dosis-respons positif antara risiko diabetes dan perubahan berat badan ditemukan dengan nilai Rasio Hazard 0,17 (95% CI 0,04-0,74), 0,52 (0,19-1,42), 0,77 (0,30-1,96) dan 0,91 (0,39- 2.14). Analisis lebih

lanjut mengungkapkan bahwa Tidak ada hubungan yang signifikan antara penurunan risiko diabetes dan konsumsi kopi instan-berkafein, kopi instan-tanpa kafein atau teh herbal.³⁵⁻³⁶

Faktor lain yang ikut berkontribusi terhadap kejadian DM tipe 2 adalah konsumsi lemak tinggi dengan risiko 4,64 kali, obesitas abdominal dengan risiko 4,04 kali dan hipertrigliserida dengan risiko 4,99. Dari suatu studi klinik diketahui bahwa konsumsi 1 g *coffee oil* per hari (sama dengan minum rebusan kopi 4 – 10 gelas) selama 6 minggu didapatkan bahwa *Coffee oil* yang terdapat pada kopi arabika mempunyai pengaruh terhadap peningkatan serum kolesterol dan plasma trigliserida serta serum *alanine aminotransferase*, karena unsur *kahweol* dalam *arabica oil*. Mengonsumsi rebusan kopi selama 6 minggu berturut-turut mempunyai korelasi positif dengan peningkatan LDL kolesterol (29%), trigliserida (55%) dan serum kolesterol (23%), dan konsentrasi kolesterol kembali normal setelah konsumsi rebusan kopi dihentikan.^{16,17,28,30,31,33}

Konsumsi serat tinggi ditemukan mencegah DM Tipe 2 sebesar 0,37 kali. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian lainnya.³⁴ Serat adalah bagian karbohidrat yang tidak dapat dicerna. Kelompok ini banyak terdapat pada buah, sayuran, pepadian dan produk sereal (sedangkan daging dan lemak tidak mengandung serat). Konsumsi tinggi serat memberikan keuntungan perasaan kenyang dan puas yang membantu mengendalikan nafsu makan. Makanan tinggi serat biasanya rendah kalori sehingga membantu penurunan berat badan. Jenis serat tertentu (terutama terdapat pada beberapa jenis buah seperti apel dan jeruk serta kekacangan) memperlambat penyerapan glukosa darah sehingga mempunyai pengaruh pada penurunan glukosa darah. Rekomendasi asupan serat untuk mencegah diabetes adalah mengonsumsi 20–30 g serat makanan dari berbagai sumber bahan makanan. Di Indonesia anjurannya adalah kira-kira 25 gram per hari dengan mengutamakan serat larut air.¹³

Aktivitas fisik juga ditemukan mencegah DM Tipe 2 sebesar 0,42 kali. Banyak bukti menunjukkan bahwa aktivitas fisik mempengaruhi terjadinya DM Tipe 2. Studi potong lintang pada beberapa kelompok etnik menunjukkan, prevalensi DM pada penduduk

yang kurang aktifitas fisik 2 sampai 3 kali lebih besar daripada penduduk yang aktif. Pada orang Indian Pima, setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor umur, penduduk yang melakukan aktifitas fisik rendah 2,5 kali lebih besar daripada penduduk yang melakukan aktifitas fisik tinggi. Beberapa studi prospektif yang melibatkan penduduk kulit putih Amerika menunjukkan bahwa tingginya aktifitas fisik berhubungan dengan rendahnya DM Tipe 2. Lebih lanjut, studi eksperimen dengan randomisasi (*Exercise Intervention*) pada subjek dengan TGT di Cina menunjukkan bahwa aktifitas fisik menurunkan insiden DM Tipe 2.^{37,38}

Memperhatikan hasil penelitian di atas dan dukungan teori yang ada, kebiasaan minum kopi pada seseorang yang sudah mengalami gangguan toleransi glukosa harus dihilangkan, setidaknya jumlah konsumsinya dikurangi. Khususnya bagi mereka yang juga mempunyai faktor risiko lainnya seperti obesitas abdominal, hipertrigliserida, dan kebiasaan mengonsumsi lemak tinggi. Hal ini penting dilakukan untuk mencegah terjadinya DM tipe 2. Segala hal yang sudah menjadi kebiasaan memang sulit dihilangkan. Mengurangi kebiasaan mungkin lebih bijak untuk dilakukan, dengan memperhatikan jumlah kafein yang dikonsumsi. Berdasarkan hasil penelitian ini, konsumsi kafein yang tidak berisiko DM misalnya minum 1 gelas kopi Kapal Api/Ayam Merak/Torabika per hari. Konsumsi tersebut termasuk dalam konsumsi kafein sedang dan rendah (lebih jelasnya lihat Daftar 2). Jika pengurangan konsumsi kafein belum dapat dilakukan, kebiasaan tersebut sebaiknya disertai kebiasaan lainnya yang merupakan faktor pencegah DM Tipe 2 yaitu meningkatkan konsumsi serat dan aktifitas fisik.

SIMPULAN

1. Konsumsi kopi dengan kandungan kafein 240 – 359,9 mg kafein per hari pada seseorang yang mengalami gangguan toleransi glukosa berpengaruh terhadap kejadian DM Tipe 2 dengan besar risiko 3,88 kali
2. Konsumsi kopi dengan kandungan kafein lebih atau sama dengan 360 mg kafein per hari pada seseorang yang mengalami gangguan toleransi glukosa berpengaruh

- terhadap kejadian DM Tipe 2 dengan besar risiko 5,46 kali
3. Faktor lain yang ikut berkontribusi terhadap peningkatan kejadian DM tipe 2 adalah konsumsi lemak tinggi dengan risiko 4,64 kali, obesitas abdominal dengan risiko 4,04 kali dan hipertrigliserida dengan risiko 4,99.
 4. Faktor yang ditemukan ikut mencegah kejadian DM Tipe 2 pada kasus yang mengalami gangguan toleransi glukosa adalah konsumsi serat tinggi yaitu sebesar 0,37 kali, dan aktifitas fisik yaitu sebesar 0,42 kali.

SARAN

1. Pengaturan diet pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan diabetes melitus perlu memperhatikan jumlah asupan kafein per hari yang tidak berisiko, yaitu kurang dari 240 mg kafein per hari.
2. Pasien yang sudah mengalami kecanduan terhadap minuman kopi, dapat dianjurkan untuk menambahkan susu pada minuman kopi, meningkatkan aktifitas fisik dan mengkonsumsi sayur-buah lebih banyak.
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan perlu memberikan batasan jumlah kandungan kafein pada minuman kopi, sebaiknya untuk penggunaan 1 gelas minuman kopi tidak lebih dari 100 mg kafein, dan sebaiknya penjelasan kandungan kafein dicantumkan pada kemasan minuman kopi.
4. Mengingat efek kopi terhadap diabetes masih kontroversi perlu dilakukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar yang dimulai dari subyek yang sehat (belum mengalami gangguan toleransi glukosa).

RUJUKAN

1. Soeyono Slamet. Kecenderungan Peningkatan Jumlah Pasien Diabetes Melitus. Dalam: Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Jakarta: Pusat Diabetes dan lipid RSUP Dr Cipto Mangunkusumo FKUI, 1999.
2. Waspadji S. Epidemiologi of DM in an Urban Population, 10 yrs Interval. IDF Western Pasific Congress: Hongkong Desember; 1997

3. Roesli R. Study on the Prevalence of Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in a Rural Area of West Java Indonesia. Highlighting the Specific Markers of the Early Renal Involvement. Disertasi. University of Antwerp. 1996
4. Rahajeng E. Prevalensi Diabetes Mellitus dan Gangguan Toleransi Glukosa di Kota Depok Jawa Barat. Laporan Penelitian. Jakarta: Badan Litbang Depkes RI. 2001.
5. Badan Litbangkes. Laporan Riskesdas 2007. Jakarta: Badan Litbang Depkes RI, 2008.
6. Kariadi, dkk. Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance and Its Complications in Singaparna, a Rural Area in West Java. Report of the Working Group on Diabetes Mellitus: Bandung, 1996.
7. Harris MI. Impaired Glucose Tolerance; Prevalence and Conversion to NIDDM, *Diabetic Medicine*, 1996; 13: S9 – S11
8. Heine RJ, Nijpels G, Mooy JM. New Data on the Rate of Progression of Impaired Glucose Tolerance to NIDDM and Predicting Factors. *Diabetic Medicine*, 1996; 13: S12 – S14
9. Stern. MP and Burke. JP. Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose: Risk Factors or Diagnostic Categories. In: Text LeRoith et al. *Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical*. Second edition. S.I: s.n, 2000. p 558-566.
10. Alberti KGMM. Impaired Glucose Tolerance: Fact or Fiction. *Diabetic Medicine*, 1996; 13: S6-S8
11. Osei K, Gaillard T, Schuster DP. Pathogenetic Mechanisms of Impaired Glucose Tolerance and Type II Diabetes in African-Americans: The Significance of Insulin Secretion, Insulin Sensitivity and Glucose Effectiveness. *Diabetes Care*, 1998; 20: 396-404
12. Kahn SE, Porte D. β -cell Dysfunction in type 2 Diabetes; Pathophysiological and Genetic Bases. In: Scriva, Beaudet, Valle eds. *The Metabolic Molecular of Inherited Disease*. 8th. S.I: McGraw Hill, 2001. p 1407-31.

13. Waspadji S. Patogenesis disfungsi Sel Beta Pada Diabetes Melitus Tipe 2. Dalam Endokrinologi Klinik IV-2002. Bandung: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2002
14. Bennett. PH. Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000, p 544-557.
15. Jeroen V R. A Placebo-Controlled Parallel Study of the Effect of Two Types of Coffee Oil on Serum Lipids and Transaminase: Identification of Chemical Substances Involved in the Cholesterol-Raising Effect of Coffee. Am J Clin Nutr. 1995; 61: 1277-83
16. Bak, Annette AA and Grobbee, Diederick, "Caffeine, Blood Pressure and Serum Lipids", American Journal of Clinical Nutrition, 1991. 53: 971-974
17. Boden. Guenther and Chen. Xinhua. Fatty Acids and Insulin Resistance. In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000. p. 659-663.
18. Van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA. 2005; 294(1):97-104.
19. Rahajeng E. Pengaruh Kebiasaan Minum Kopi terhadap Kejadian Diabetes Melitus di Kota Depok Jawa Barat. Laporan Penelitian. Jakarta: Badan Litbang Depkes RI. 2004.
20. Virtanen, S.M. Is Children's or Parent's Coffee or Tea Consumption Associated With the Risk for Type 1 Diabetes Mellitus in Children. European Journal of Clinical Nutrition. 1994: 48: 279-285
21. Grodsky. GM. Kinetics of Insulin Secretion: Underlying Metabolic Events. In: LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical Text. Second edition. S.I: s.n, 2000. p 2-10.
22. Caro. Jose. F. Biochemical Defects of Insulin Action in Humans. In: LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical Text. Second edition. S.I: s.n, 2000. P. 615-626.
23. Beck-Nielsen. H and Hother-Nielsen. O. Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus. In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000.p. 567-575.
24. DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 diabetes: Metabolic and Molecular Implications for Identifying Diabetes Genes. Diabetes Reviews 1997: 5: 177-269.
25. Fajan. Stefan.S and Bell. Graeme. I. Maturity-Onset Diabetes of the Young A Model for Genetic Studies of Diabetes Mellitus. In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000, p. 691-704.
26. Kruszynska YT. Normal Metabolism Physiology of Fuel Homeostasis. In Text Book of Diabetes, Pickup JC, Williams G (eds) 2nd. London: Blackwell Science Ltd 1997.
27. Leahy JL. Detrimental Effects of Chronic Hyperglycemia on Pancreatic β -cell. In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000. p: 115-124.
28. Pratley. RE, Weyer. C, and Bogardus.C. Metabolic Abnormalities in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. In : Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000. p. 558.
29. Robertson. RP, Harmon. J, Tanaka. Y, Sacchi. G, Tran.PO, Gleason. C, and Poitout. V. Glucose Toxicity of the β -Cell : Cellular and Molecular Mechanisms In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000. p 125-131.
30. Shepherd. Peter. R, Abel. E. Dale, and Kahn Barbara. B. Glucose Transporters and Pathophysiologic State. In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000. p 627-640.
31. Unger. RH, Zhou. YT, and Orci. L. Lipotoxicity In: Text LeRoith et al. Diabetes Mellitus, A Fundamental and Clinical. Second edition. S.I: s.n, 2000. p 132-140.

32. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A, JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes
33. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9358):702-703.
34. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2005;99(3):1193-1204.
35. Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(9):1121-1129.
36. Bidel S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J. Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(2):178-185
37. Ni Mhurchu C, Parag V, Nakamura M, Patel A, Rodgers A, Lam TH, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(2):127-133.
38. Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2235-2240.