

Patogenesis Diabetes Mellitus Tidak Bergantung Insulin (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)

Oleh: Ahmad H. Asdic¹⁾ dan Djoko Hardiman²⁾

- 1) Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Unit Pelayanan Fungsional Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta
- 2) Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/Unit Pelayanan Fungsional Rumah Sakit Umum Mangkubumen, Surakarta

ABSTRACT

Ahmad H. Asdic and Djoko Hardiman — *Pathogenesis of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*

The paper described a short review of mechanism of glucose intolerance in most non-insulin dependent diabetics which is now clear that is not caused by defect in insulin secretion alone. Genetic predisposition, impaired glucose-mediated insulin secretion, excessive basal hepatic glucose production (HGP) and cellular resistance to insulin action have been documented in NIDDM.

The increase in basal HGP is the primary factor responsible for fasting hyperglycemia, whereas both insulin resistance in peripheral tissues and relative defective insulin secretion contribute to the impaired glucose disposal following oral or intravenous glucose administration. Both receptor and post-receptor defects contribute to the insulin resistance observed in non-insulin dependent diabetic patients.

The heterogeneity of NIDDM may present as insulin resistant or insulin sensitive variety.

Key Words: NIDDM — insulin secretion — hepatic glucose production — insulin resistance type — insulin sensitive type.

PENGANTAR

Diabetes tidak bergantung insulin (NIDDM, *non-insulin dependent diabetes mellitus*) dianggap identik dengan diabetes tipe 2 (NDDG, 1979; WHO, 1980). Kelompok ini dilatar-belakangi oleh faktor genetik yang lebih nyata dibandingkan dengan IDDM (*insulin dependent diabetes mellitus*) atau diabetes tipe 1. Walau begitu, defek genetiknya sampai sekarang belum terungkap seluruhnya (Asdic, 1988).

Berbeda dengan di negara-negara industri, yang pada umumnya disertai dengan kegemukan (obesitas), di Indonesia kelompok NIDDM ini lebih sering dijumpai dengan berat badan yang normal. Dan berbeda dengan IDDM, timbulnya (*onset*) NIDDM umumnya pelan-pelan; sering dimulai dengan fase pre-diabetes yang berupa toleransi glukosa yang menurun (Unger & Foster, 1985).

Kelompok NIDDM tidak disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau insulinopenia. Dalam makalah ini disajikan tinjauan pustaka tentang patogenesis timbulnya hiperglikemia pada NIDDM yang berkaitan dengan adanya:

1. predisposisi genetik (Nerup, 1986);
2. gangguan dalam homeostasis glukosa darah yang meliputi: defisiensi relatif fungsi sel-beta-pankreas; peran hati (hepar) dalam metabolisme glukosa (Pfeifer *et al.*, 1981; DeFronzo, 1984; Halter *et al.*, 1985) dan
3. resistensi insulin, hiperinsulinemia, defek reseptor dan post-reseptor insulin (Olefsky *et al.*, 1985; Roth & Grunfeld, 1985; Truglia *et al.*, 1985).

1. Predisposisi genetik

Penelitian keluarga penderita NIDDM menunjukkan bahwa sekitar 38% saudara kandung penderita juga menderita DM atau gangguan toleransi glukosa (GTG), sedang sekitar 30% dijumpai adanya riwayat keturunan (Nerup, 1986; Asdie, 1988).

2. Homeostasis glukosa darah

Dalam keadaan normal, kontrol kadar glukosa darah (KGD) pada waktu puasa dipertahankan dengan glukosa produk hati (GPH), dan sesudah makan oleh absorpsi makanan dari usus.

Apabila KGD naik, maka akan segera diikuti oleh peninggian sekresi insulin dari pankreas (DeFronzo, 1984; Olefsky, 1985). Insulin akan menurunkan KGD melalui dua cara, yaitu:

- a. Menurunkan GPH dan meningkatkan sintesis glikogen. GPH dipengaruhi pula oleh glukagon dan katekolamina yang meningkatkan GPH, jadi bersifat antagonis insulin. Glukosa sendiri dapat pula meningkatkan GPH.
- b. Meningkatkan tranportasi (efek membran), ambilan (*uptake*) dan metabolisme glukosa di jaringan periferi, terutama lemak dan otot.

Dengan demikian, gangguan homeostasis glukosa dapat berasal dari gangguan di:

- a. pankreas yang sensitivitasnya terhadap glukosa darah menurun atau produksi dan/atau sekresinya abnormal (Unger & Grundy, 1985; Leahy *et al.*, 1986; Rosetti *et al.*, 1987).
- b. jaringan hati dengan peningkatan GPH karena gangguan supresi oleh insulin, glukosa atau karena stimulasi glukagon dan katekolamina (DeFronzo *et al.*, 1982ab; Campbell *et al.*, 1988).
- c. jaringan periferi, yaitu sel-sel menjadi resisten terhadap insulin yang berakibat gangguan tranportasi dan metabolisme glukosa (Lillioja *et al.*, 1988).

Ketiga faktor tersebut ikut ambil peran dalam patogenesis NIDDM. Faktor mana yang dominan, para pakar masih berbeda pendapat.

Sekresi Insulin pada NIDDM

Penelitian produksi insulin endogen, baik pada waktu basal maupun sesudah berbagai pacuan, seperti glukosa, tolbutamida, glukagon dan katekolamina, telah banyak dilakukan. Pada orang normal, pemberian glukosa per oral akan menyebabkan peninggian KGD dan kadar insulin dalam darah. Pada penderita NIDDM, kadar insulin basal umumnya dalam batas normal, tetapi sekresi insulin setelah beban glukosa oral sangat menurun (Perley & Kipnis, 1967; Reaven & Miller, 1968; Ward *et al.*, 1984; DeFronzo, 1988). Akan tetapi pada kasus NIDDM ringan, *obese*, kadar insulin basal dapat agak tinggi dan kadar setelah beban glukosa oral sekresinya berlebihan. Jadi sekresi insulin pada NIDDM terhadap beban glukosa oral beraneka ragam, mulai dari sekresi yang berlebihan seperti pada NIDDM ringan, *obese*, sampai sangat menurun seperti pada NIDDM berat. Sementara pakar ada yang mengusulkan bahwa penurunan reaksi sel-beta pankreas terhadap beban glukosa oral merupakan kelainan primer pada NIDDM (Unger & Grundy, 1985; Leahy *et al.*, 1986; Rosetti *et al.*, 1987).

Tiap faktor, seperti obesitas, yang menyebabkan peningkatan kebutuhan insulin melampaui kapasitas produksi sel-beta pankreas akan menjadi faktor presipitasi gangguan toleransi glukosa dan diabetes.

Terdapat bukti-bukti bahwa reaksi sekresi insulin yang rendah terhadap beban glukosa oral merupakan tanda awal, mungkin sebagai *marker* genetik pada NIDDM. Responsi sekresi insulin terhadap arginin, glukagon dan katekolamina tampaknya masih normal. Hal ini menunjukkan bahwa defek sel-beta pankreas adalah selektif terhadap glukosa. Tidak semua pakar menyetujui bahwa defisiensi sekresi sel-beta pankreas sebagai kelainan utama pada NIDDM. Dan banyak pakar yang menekankan pentingnya resistensi insulin di jaringan periferi.

Glukosa Produk Hati

Dalam keadaan normal, insulin dan glukosa mencegah pemecahan glikogen dan glukosa produk hati (GPH). Pada NIDDM inhibisi GPH tidak terjadi, malahan terdapat peninggian GPH (DeFronzo *et al.*, 1983; Campbell *et al.*, 1988). Faktor yang ikut menentukan adalah tersedianya glikogen di hati dan prekursor glukoneogenik, seperti asam lemak bebas (*free fatty acid*) yang diduga dapat secara langsung memacu proses glukoneogenesis (Ferrannini *et al.*, 1983).

Mekanisme gangguan GPH ini belum seluruhnya terungkap (Lebovitz *et al.*, 1988). Hal tersebut mungkin melalui:

- a. hilangnya efek inhibisi GPH berarti hepar terkena pula akibat resistensi insulin;
- b. hiperglikemia kronik mungkin mengakibatkan resistensi insulin pada efek inhibisi GPH;
- c. mungkin sebagai akibat adanya peningkatan aktivitas hormon anti-insulin seperti glukagon.

3. Resistensi insulin pada NIDDM

Telah disebutkan di atas bahwa banyak kasus NIDDM dengan kadar insulin basal normal, tetapi efeknya terhadap KGD jelek, bahkan pada beberapa kasus kadar insulin basal lebih tinggi dari normal, tetapi tidak mampu menurunkan KGD (DeFronzo *et al.*, 1982ab). Keadaan ini disebut resistensi insulin. Pada kelompok gangguan toleransi glukosa mekanisme terjadinya resistensi insulin adalah penurunan ikatan insulin dengan reseptornya, sedang pada NIDDM adalah akibat gangguan pada tingkat reseptor dan post-reseptor (Kollerman *et al.*, 1984; Lebovitz *et al.*, 1988).

Banyak penelitian *in vivo* yang menunjukkan bahwa pada NIDDM resistensi insulin terdapat pada banyak organ (Unger & Foster, 1985). Oleh karena itu, ada sementara pakar yang mengusulkan resistensi insulin pada NIDDM adalah faktor primer (Kahn, 1986). Untuk memahami konsep resistensi ini kita harus mengerti dulu bagaimana efek insulin pada sel normal.

Organ sasaran (*target tissue*) utama insulin adalah hepar, otot dan jaringan lemak. Langkah pertama aksi insulin, sebagaimana hormon peptida pada umumnya, berikatan dulu dengan molekul spesifik, disebut *reseptor*, yang terdapat pada permukaan sel jaringan organ sasaran insulin (Kahn, 1976; Czech, 1977). Laporan-laporan penelitian menunjukkan bahwa reseptor insulin merupakan tirosina-kinasa (*tyrosine kinase*), suatu protein spesifik, yang terdiri dari peptida oligomer yang simetris, dua sub-unit alfa dan dua sub-unit beta, yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (Grunberger *et al.*, 1983; Kasuga *et al.*, 1983). Kalau reseptor tersebut teraktivasi, terjadilah *signal* intraseluler (Czech, 1981), dan terbentuklah *second messenger*, suatu mediator, yang berperan penting dalam proses reaksi fosforilasi-defosforilasi yang merupakan awal aksi biologik insulin. Mediator aksi insulin tersebut diduga merupakan bahan-bahan atau senyawa seperti yang tercantum dalam DeFronzo (1984):

AMP-siklik,
GMP-siklik,
Ion kalsium,
Hiperpolarisasi,
Peptida,
Fosfolipida,
Proteinkinasa,
Proteinfosfatasa.

Setelah terbentuk mediator, proses post-reseptor, terjadi stimulasi sistem transportasi glukosa yang memberikan fasilitas glukosa dari sirkulasi masuk ke dalam sel. Selain itu, mediator tersebut memacu aktivitas enzim intraseluler yang berperan dalam metabolisme glukosa. Menurut Unger & Foster (1985) aksi insulin tersebut berlangsung sebagai berikut:

- 1) Setelah terjadi ikatan insulin dengan reseptornya (kompleks insulin-reseptor) terbentuk *second messenger*, mediator, kemudian diikuti oleh aksi biologik insulin.
- 2) Kompleks insulin-reseptor diikuti pembentukan endositosis (internalisasi), kemudian terjadi pelepasan hormon untuk aktivitas intraseluler.

- 3) Kompleks insulin-reseptor akan mengaktivasi tirosin kinase spesifik yang terkandung dalam sub-unit beta reseptor atau sub-unit beta reseptor itu sendiri, dan kinase tersebut memulai terjadinya proses pemecahan fosforilasi yang berperan dalam proses metabolisme.

Dalam kenyataan, ketiga macam hipotesis tersebut dapat berjalan sendiri-sendiri atau merupakan rangkaian peristiwa yang terjadi berurutan. Insulin mempunyai efek menurunkan AMP-siklik, mungkin melalui aktivasi fosfodiesterase (Denton *et al.*, 1981), tetapi mungkin pula melalui inhibisi protein kinase yang bergantung AMP-siklik (Gabbay & Lardy, 1984). Peristiwa ini mempunyai efek melawan aksi glukagon di jaringan hati.

Sel jaringan mungkin menjadi resisten pada tingkat reseptor atau dalam jalur intraseluler, defek post-reseptor. Kedua tipe resistensi insulin tersebut, reseptor atau post-reseptor, terdapat pada NIDDM (Lebovitz *et al.*, 1988).

Beberapa pakar mengusulkan bahwa pada NIDDM ringan termasuk penderita *non-obese* dan bahkan pada kelompok gangguan toleransi glukosa, penurunan jumlah reseptor pada sel-sel organ tubuhnya (Gavin *et al.*, 1974; Livingstone *et al.*, 1983) adalah yang bertanggung jawab dalam timbulnya resistensi insulin. Bila diabetes berlanjut atau bertambah parah, maka timbul defek intraseluler atau gangguan post-reseptor (Kolterman *et al.*, 1984), yang akan memperberat resistensi insulin. Akan tetapi, tidak semua pakar setuju akan usul tersebut. Sekelompok peneliti (Morgan *et al.*, 1961; Randle *et al.*, 1965; Jungas, 1981) melaporkan bahwa jumlah reseptor tetap normal, terutama pada NIDDM *non-obese*. Di samping itu dilaporkan pula adanya gangguan enzim intraseluler. Oleh sebab itu disimpulkan bahwa pada kasus yang demikian, resistensi insulin tentu disebabkan karena gangguan pada tingkat post-reseptor.

Uraian di atas menunjukkan suatu kenyataan bahwa NIDDM merupakan sindroma klinik yang heterogen. Lebovitz *et al.* (1988) dalam pengamatannya menemukan adanya 2 variasi NIDDM, yaitu tipe resisten dan tipe sensitif terhadap insulin.

Tipe insulin resisten, pada keadaan normoglikemia menunjukkan resistensi insulin periferi, sensitivitas hati normal, plasma insulin basal meninggi dan sekresi insulin yang normal atau meninggi. Pada keadaan hiperglikemia, kelompok tersebut menunjukkan gambaran resistensi insulin periferi, resistensi ringan di jaringan hati, dan sekresi insulin menurun.

Tipe insulin sensitif pada keadaan normoglikemia, menunjukkan gambaran sensitivitas insulin periferi normal, sensitivitas insulin di jaringan hati normal, sekresi insulin menurun, baik pada pacuan glukosa (*glucose-mediated*) ataupun dengan glukagon (*glucagon-mediated*). Pada keadaan hiperglikemia, dijumpai keadaan sensitivitas jaringan periferi dan jaringan hati tetap normal, dan penurunan sekresi insulin yang makin nyata.

KESIMPULAN

1. Patogenesis NIDDM belum seluruhnya terungkap. Pada penderita NIDDM terdapat:
 - a. predisposisi genetik,

- b. resistensi insulin,
 - c. gangguan sekresi insulin dari sel beta pankreas dan
 - d. gangguan (hiperproduksi) glukosa produk hati (GPH), yang kesemuanya berperan dalam patogenesisnya. Akan tetapi belum ada kesepakatan umum tentang faktor apa yang paling dominan dan bagaimana urutan gangguan yang terdapat pada NIDDM.
2. Kelainan reseptor dan post-reseptor, keduanya, berperan dalam terjadinya resistensi insulin yang terdapat pada NIDDM.
 3. Glukosa produk hati (GPH) berperan dalam peninggian kadar glukosa darah puasa (hiperglikemia), sedang gangguan sekresi dan resistensi insulin berperan dalam gangguan pembuangan atau pembakaran glukosa sesudah beban oral atau makan.

Semua kenyataan tersebut di atas mungkin hanya menunjukkan bukti-bukti klinis bahwa kelompok NIDDM adalah sindroma klinik yang heterogen. Paling sedikit ada dua kelompok kasus, yaitu tipe resisten dan tipe sensitif terhadap insulin.

KEPUSTAKAAN

- Campbell, P. J., Mandarino, L. G., & Gerich, J. E. 1988 Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 37:15-21.
- Czech, M. P. 1977 Molecular basis of insulin action. *Ann. Rev. Biochem.* 46:359-84.
- _____. 1981 Second messengers, dalam M. Brownlee (ed.): *Handbook of Diabetes Mellitus*, pp. 117-50. Garland Press. New York.
- DeFronzo, R. A. 1984 Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Br. J. Clin. Pract. Int.* (suppl. 1):3-8.
- _____. 1988 The triumvirate: Beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-87.
- _____. Ferrannini, E., & Koivisto, V. 1983 New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1(17):52-81.
- _____. Hengler, R., & Simonson, D. 1982 Insulin resistance is a prominent feature of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 31:795-801.
- _____. Simonson, D., & Ferrannini, E. 1982 Hepatic and peripheral insulin resistance: A common feature of type II (non-insulin dependent) and type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 23:313-9.
- Denton, R. M., Brownsey, R. W., & Belsham, G. J. 1981 A partial view of the mechanism of insulin action. *Diabetologia* 21:347-62.
- Ferrannini, E., Barreth, E. J., Bevilacqua, S., & DeFronzo, R. A. 1983 Effect of fatty acid on glucose production and utilization in man. *J. Clin. Invest.* 72:1737-47.
- Gabbay, R. A., & Lardy, H. A. 1984 Site of insulin inhibition of cAMP-stimulated glycogenolysis. *J. Biol. Chem.* 259:6052-5.
- Gavin, J. R. III, Roth, J., Neville, D. M., Jr., DeMeys, P., & Buell, D. N. 1974 Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentration: A direct demonstration in cell culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71:84-8.
- Grunberger, G., Taylor, S. I., Dons, R. F., & Gorden, P. 1983 Insulin receptors in normal and disease states. *Clin. Endocrinol. Metab.* 12:191-219.

- Halter, J. B., Ward, W. K., Best, J. D., & Pfeifer, M. A. 1985 Glucose regulation in NIDDM. *Am. J. Med.* 79 (suppl. 2B):6-12.
- Jungas, R. L. 1981 Action of insulin on enzymes, dalam M. Brownlee (ed.): *Handbook of Diabetes Mellitus*, pp. 151-196. Garland Press, New York.
- Kahn, C. R. 1976 Membrane receptors for hormones and neurotransmitters. *J. Cell Biol.* 70:261-6.
- , 1986 Insulin resistance: A common feature of diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 315:252-4.
- Kasuga, M., Fujita-Yamaguchi, Y., Blithe, D. L., & Kahn, C. R. 1983 Tyrosine-specific protein kinase activity is associated with the purified insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:2137-41.
- Kolterman, O. G., Shapiro, R. S., Scarlett, J. A., Griffin, J. A., & Olefsky, I. M. 1984 The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects. *Diabetes* 33:340-54.
- Larner, J. 1983 Mediators of postreceptor action of insulin. *Am. J. Med.* 1:38-51.
- Leahy, J. L., Cooper, H. E., Deal, D. A., & Weir, G. C. 1986 Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion: A study in normal rats using chronic intravenous glucose infusion. *J. Clin. Invest.* 77:908-915.
- Lebovitz, H. F., Banerji, M. A., Chaiken, R. L., & Pastmantiar, R. M. 1988 Recent concepts in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kuliah Penyegar Diabetes Mellitus*, Semarang.
- Lillioja, S., Mort, D., Howard, B. V., Bennet, P. H., Yki-Jarvinen, H., Freymond, D., Nyomba, B. L., Zurlo, F., Swinburn, B., & Borgadus, C. 1988 Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: Longitudinal and cross sectional studies in Pima Indians. *New Engl. J. Med.* 318:1217-25.
- Livingstone, J. N., Cuatrecasas, P., & Lockwood, D. H. 1983 Insulin insensitivity of large fat cells. *Science* 177:626-8.
- Morgan, H. E., Cadenas, E., Regen, D. M., & Park, C. R. 1961 Regulation of glucose uptake in muscle II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats. *J. Biol. Chem.* 236:262-8.
- NDDG (National Diabetes Data Group) 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- Nerup, J. 1986 *Molecular Genetics of Type 2 Diabetes Mellitus*. International Group for the Study of Type II Diabetes. NIDDM Up to Date, Rome.
- Olefsky, J. M. 1985 Introduction to pathogenesis of insulin resistance and hyperglycemia in NIDDM. *Am. J. Med.* 79 (suppl. 3B):1-7.
- , Ciaraldy, T. P., & Kolterman, D. G. 1985 Mechanisms of insulin resistance in NIDDM. *Am. J. Med.* 79 (suppl. 3B):12-22.
- Perley, M. J., & Kipnis, D. M. 1967 Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetics subjects. *J. Clin. Invest.* 46:1954-62.
- Pfeifer, M. A., Halter, J. B., & Porte, D. 1981 Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 70:579-88.
- Randle, P. J., Garland, R. P., & Newsholme, E. A. 1965 The glucose fatty-acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann. NY Acad. Sci.* 131:324-33.
- Reaven, G. M., & Miller, R. 1968 Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose tolerance in man. *Diabetes* 17:560-69.
- Rosetti, L., Schulman, G. I., Zwalich, W., & DeFronzo, R. A. 1987 Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J. Clin. Invest.* 80:1037-1044.

- Roth, J., & Grunfeld, C. 1985 Mechanism of action of peptide hormones and catecholamines, *dalam* J. D. Wilson & D. W. Foster (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 76-122. W. B. Saunders & Co., Philadelphia.
- Truglia, J. A., Livingstone, J. N., & Lockwood, D. H. 1985 Insulin resistance: Receptor and post-binding defect in human obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 79 (suppl. 2B):13-22.
- Unger, R. H., & Foster, D. W. 1985 Diabetes mellitus; *dalam* J. D. Wilson & D. W. Foster (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 1018-1080. W. B. Saunders & Co., Philadelphia.
- Unger, R. H., & Grundy, S. 1985 Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: Implication for the management of diabetes. *Diabetologia* 28:119-21.
- Ward, W. K., Balgiano, A. C., McKnight, B., Halter, J. B., & Porte, D. 1984 Diminished beta-cell secretory capacity in patient with NIDDM. *J. Clin. Invest.* 74:1318-28.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus 1980 Second Report. *WHO Techn. Rep. Ser.* 646.

Pertemuan Ilmiah

1. International Symposium on Genetics and Epilepsy
New Delhi, India
16—17 Oktober 1989
2. Second International Conference on Drug Research in Immunologic and Infectious Diseases
Arlington, VA, USA
16—18 November 1989
3. Australasian Society for Human Biology Annual Conference
Canberra, ACT, Australia
4—7 Desember 1989
4. International Conference on Genetics and Human Welfare
Madras, India
15—18 Januari 1990
5. International Conference on Progress and Trends in Dermatoglyphic Research
Calcutta, India
27—29 Januari 1990
6. International Symposium on Genetics, Health and Disease
Amritsar, India
6—9 Februari 1990