

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA RASIO TG/HDL-C DAN INDEKS TyG
DENGAN INFLAMASI KRONIK PADA SUBYEK
PREDIABETES**

*RELATIONSHIP BETWEEN TG/HDL-C RATIO AND TyG INDEX
WITH CHRONIC INFLAMMATION IN PREDIABETES SUBJECTS*

Disusun dan diajukan oleh:

RIZAL FAHLY

C015171003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**HUBUNGAN ANTARA RASIO TG/HDL-C DAN INDEKS TyG DENGAN
INFLAMASI KRONIK PADA SUBYEK PREDIABETES**

*RELATIONSHIP BETWEEN TG/HDL-C RATIO AND TyG INDEX WITH
CHRONIC INFLAMMATION IN PREDIABETES SUBJECTS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

RIZAL FAHLY

C015171003

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA RASION TG/HDL-C DAN INDEKS TyG
DENGAN INFLAMASI KRONIK PADA SUBYEK PREDIABETES**

*RELATIONSHIP BETWEEN TG/HDL-C RATIO AND TyG INDEX WITH
CHRONIC INFLAMATION IN PREDIABETES SUBJECTS*

Disusun dan diajukan oleh :

RIZAL FAHLY

Nomor Pokok : C015171003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 07 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Dr. dr. Fabiola MS Adam, Sp. PD, K-EMD
NIP. 197502252001012007

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan dibawah ini :

Nama : dr. Rizal Fahly

NIM : C015171003

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan antara Rasio TG/HDL-C dan Indeks TyG dengan Inflamasi Kronik pada Subyek Prediabetes” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2022

Yang menyatakan,



dr. Rizal Fahly

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, MSc Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin juga sebagai selaku Pembimbing Tesis Akhir saya, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Dan juga selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus panutan, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

3. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu membimbing, mengarahkan saya Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat- nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru dan orang tua untuk saya selama ini.
6. Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. Dr. dr. Fabiola Maureen Shinta Adam, Sp.PD, KEMD selaku Pembimbing Tesis Akhir saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing saya mulai dari

proses pemilihan judul, pengambilan data dan pengujian sampel hingga penyelesaian tugas akhir saya. Ucapan terimakasih yang sebesar besarnya untuk jasa pembimbing akhir saya.

9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.KM selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD, KGH, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD,KEMD, Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP.
12. Kepada dr. St. Rabiul Zatalia, Sp.PD, K-GH, dr. Nasrum Machmud, Sp.PD, K-GH, dr. Eliana Muis,SpPD, K-P, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH atas bimbingan dan nasehat-nasehatnya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak, terima kasih bantuannya selama ini.

15. Kepada teman-teman angkatan saya, Angkatan Juli 2017. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan terimakasih dan syukur saya kepada istri saya dr. Putri Hidayasyah Purnama Lestari, Sp.PK atas segala dukungan, kesabaran, pengorbanan, serta air mata yang dikala kesulitan kita lalui bersama sehingga gelar yang paling saya nantikan ini dapat terpenuhi dan juga keikhlasan dalam merawat anak kita Muhammad Yahya Al Ghazi.

Kepada orang tua yang sangat saya sayangi serta cintai Zulfa, S.Pd.SD – Wa Ode Haliza Ubu, S.Pd.SD dan Mertua saya Dr. Nurul Qamar, SH, MH – Salvia Anwar, untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan juga kepada saudara-saudara saya, Neneng Fahly dan Adam Amin Bahar, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juni 2022

Rizal Fahly

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK..	xvi
ABSTRACT	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	
C.1.Tujuan Umum.....	4
C.2. Tujuan Khusus.....	5
D. Manfaat Penelitian	
D.1. Manfaat Akademik.....	5
D.2. Manfaat Klinis.....	5

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Resistensi Insulin dan Prediabetes	6
B. Peranan hs-CRP Sebagai Petanda Inflamasi Kronik Pada Prediabetes	11
C. Peranan Rasio TG/HDL-C Pada Prediabetes.....	13
D. Peranan Indeks TyG Pada Prediabetes.....	14
E. Hubungan Antara Rasio TG/HDL-C dan Indeks TyG Dengan Inflamasi Kronik Pada Subjek Prediabetes	15
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS	19
A. Kerangka Teori.....	19
B. Kerangka Konsep.....	20
C. Hipotesis.....	20
BAB IV. METODE PENELITIAN	21
A. Rancangan Penelitian	21
B. Waktu dan Tempat	21
C. Populasi dan Sampel	21
D. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	21
E. Besar Sampel.....	22
F. Metode Pengumpulan Sampel	22
G. Prosedur Penelitian	22
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	23
I. Analisa Data	25
J. Alur Penelitian	26

BAB V. HASIL PENELITIAN	27
A. Karakteristik Subjek Penelitian	27
B. Korelasi Rasio TG/HDL-C dengan Kadar hs-CRP pada Subjek Prediabetes	29
C. Hubungan Rasio TG/HDL-C dengan Kadar hs-CRP pada Subjek Prediabetes	29
D. Hubungan Rasio TG/HDL-C dengan Kadar hs-CRP tinggi	30
E. Korelasi Indeks TyG dengan Kadar hs-CRP pada Subjek Prediabetes	30
F. Hubungan Indeks TyG dengan Kadar hs-CRP pada Subjek Prediabetes..	31
G. Hubungan Indeks TyG dengan Kadar hs-CRP tinggi	31
BAB VI. PEMBAHASAN	32
A. Hubungan Rasio TG/HDL-C dengan Kadar hs-CRP Pada Subjek Prediabetes	34
B. Hubungan Indeks TyG Dengan Kadar hs-CRP Pada Subjek Prediabetes	36
C. Keterbatasan Penelitian.....	39
BAB VII. PENUTUP	40
A. Ringkasan.....	40
B. Kesimpulan	40
C. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
Tabel 2. Korelasi Rasio TG/HDL-C dengan Kadar hs-CRP pada Subjek Prediabetes	29
Tabel 3. Hubungan Rasio TG/HDL-C dengan kadar hs-CRP pada subjek prediabetes.....	29
Tabel 4. Hubungan Rasio TG/HDL-C dengan kadar hs-CRP tinggi.....	30
Tabel 5. Korelasi indeks TyG dengan kadar hs-CRP pada subjek prediabetes..	30
Tabel 6. Hubungan indeks TyG dengan kadar hs-CRP pada subjek Prediabetes	31
Tabel 7. Hubungan indeks TyG dengan kadar hs-CRP tinggi.....	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fitur utama penyakit kronik berbasis disglukemia dan spektrum resistensi insulin-DM tipe 2. Resistensi insulin adalah faktor pendorong yang menyebabkan pradiabetes, diabetes, komplikasi mikro dan makrovaskular...	7
Gambar 2. <i>The egregious eleven</i>	9

DAFTAR SINGKATAN

AACE	: <i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>
AMP	: <i>adenosine monophosphate</i>
CETP	: <i>cholesteryl ester transfer protein</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complication Trial assay</i>
DM	: <i>diabetes melitus</i>
FFA	: <i>free fatty acids</i>
GDP	: <i>glukosa darah puasa</i>
GDPT	: <i>glukosa darah puasa terganggu</i>
GIP	: <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>
GLP-1	: <i>glucagon like peptide-1</i>
HDL-C	: <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance</i>
hs-CRP	: <i>high sensitive C-reactive protein</i>
IL	: <i>interleukin</i>
IMT	: <i>indeks massa tubuh</i>
LDL-C	: <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
RI	: <i>resistensi insulin</i>
SGLT2	: <i>sodium-glucose cotransporter-2</i>

TG	: trigliserida
TGT	: toleransi glukosa terganggu
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
t-PA	: <i>tissue plasminogen activator</i>
TTGO	: tes toleransi glukosa oral
TyG	: <i>triglyceride-glucose</i>
VLDL	: <i>very low-density lipoprotein</i>

ABSTRAK

RIZAL FAHLY. Hubungan antara Rasio TG/HDL-C dan Indeks TyG dengan Inflamasi Kronik pada Subyek Prediabetes (Dibimbing oleh Fabiola Maureen Shinta Adam dan Haerani Rasyid)

Latar belakang: Prediabetes merupakan kondisi resistensi insulin (RI). Rasio trigliserida (TG)/high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) dan indeks trigliserida-glukosa (TyG) dikaitkan dengan prediabetes dan kondisi RI yang terkait dengan penyakit kardiovaskular (CVD). *High-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) merupakan salah satu penanda inflamasi yang berhubungan erat dengan CVD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio TG/HDL-C dan Index TyG dengan hs-CRP sebagai penanda inflamasi kronik pada glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan *cross-sectional* melibatkan 92 subyek prediabetes di Kota Makassar, Indonesia, pada Februari 2022. Subyek penelitian diambil dari *Makassar Lipid and Diabetes Study* usia 18-70 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan pemeriksaan TG, HDL-C, glukosa darah puasa (GDP), dan hs-CRP. Kadar hs-CRP >3-10 mg/L merupakan risiko tinggi terjadinya CVD. Pradiabetes didefinisikan dengan GDP 100-125 mg/dL. Analisis statistik menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan *Chi-Square*.

Hasil: Rerata rasio TG/HDL-C adalah 4,88, rerata indeks TyG 4,92, dan rerata kadar hs-CRP $4,53 \pm 2,91$ mg/L. Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara rasio TG/HDL-C dengan kadar hs-CRP tinggi pada subjek

prediabetes ($p=0,447$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara indeks TyG dan kadar hs-CRP tinggi pada subjek prediabetes ($p=1.000$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara rasio TG/HDL-C dan indeks TyG dengan hs-CRP pada subyek prediabetes kelompok GDPT.

Kata kunci : Rasio TG/HDL-C; indeks TyG; hs-CRP, prediabetes

ABSTRACT

RIZAL FAHLY. *Relationship between TG/HDL-C Ratio and TyG Index with Chronic Inflammation in Prediabetes Subjects* (Supervised by Fabiola Maureen Shinta Adam and Haerani Rasyid)

Background: *Prediabetes is an insulin resistance (IR) condition. The triglyceride (TG)/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio and triglyceride-glucose (TyG) index were associated with prediabetes and IR condition which are related to cardiovascular disease (CVD). High sensitive-CRP (hs-CRP) is a marker of inflammation that is closely related to CVD. The aim of this study is to determine the correlation between TG/HDL-C ratio and TyG index with hs-CRP as a marker of chronic inflammation in impaired fasting glucose (IFG).*

Methods: *An observational study with a cross-sectional approach involved 92 prediabetic subjects in Makassar City, Indonesia, in February 2022. Research subjects were taken from Makassar Lipid and Diabetes Study age 18-70 years old that met inclusion criteria. Triglyceride, HDL-C, fasting plasma glucose (FPG), and hs-CRP were examined. Level of hs-CRP >3-10 mg/L is a high risk of CVD. Prediabetes is defined by fasting plasma glucose 100-125 mg/dL. Statistical analysis using Kruskal-Wallis and Chi-Square tests.*

Results: *The mean TG/HDL-C ratio was 4.88, the mean TyG index was 4.92, and the mean hs-CRP level was 4.53 ± 2.91 mg/L. There was no statistically significant relationship between TG/HDL-C ratio and high hs-CRP levels in prediabetic subjects ($p=0,447$). There was no statistically significant relationship between the TyG index and high hs-CRP levels in prediabetic subjects ($p=1,000$).*

Conclusions: *There is no statistically significant relationship between TG/HDL-C ratio and TyG index with hs-CRP in prediabetic IFG subjects .*

Keywords : *TG/HDL-C ratio; TyG index; hs-CRP, prediabetes*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prediabetes adalah kondisi yang mengacu pada *intermediate stage* disglukemia yaitu dimana kadar glukosa berada pada rentang normoglikemia dan diabetes melitus (DM). Identifikasi prediabetes adalah melalui pemeriksaan laboratorium glukosa darah puasa (GDP), HbA1c, atau glukosa darah 2 jam setelah test toleransi glukosa oral. Prediabetes juga digunakan untuk mengidentifikasi individu-individu yang berisiko DM dan dikaitkan dengan risiko tinggi kejadian penyakit kardiometabolik.¹ Komplikasi mikrovaskular seperti retinopati, penyakit ginjal kronis, neuropati, dan penyakit kardiovaskular telah dikaitkan dengan prediabetes.² Resistensi insulin (RI) dan gangguan kerja inkretin diketahui sebagai patofisiologi utama terjadinya prediabetes dan DM.³ Hampir semua pasien DM tipe 2 melewati fase ekstensif prediabetes (durasi rata-rata 10 tahun), sehingga intervensi yang efektif pada fase prediabetes dapat secara signifikan menunda terjadinya DM tipe 2.⁴

Penelitian telah melaporkan bahwa pada subyek prediabetes telah terjadi kondisi RI dimana pada kondisi tersebut ditemukan peningkatan faktor inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α) dan proinflamasi lainnya. Marker inflamasi tersebut merupakan penanda subklinis inflamasi sistemik. Sebaliknya, penurunan antiinflamasi yaitu adiponektin didapatkan pada kondisi RI dengan disertai penurunan produksi *nitric oxide* (NO) dan aktivasi sintesis NO endotel.⁵

Mekanisme perkembangan aterotrombosis pada populasi prediabetes terjadi karena resistensi insulin dan gangguan hemostatik, yang melibatkan hiperkoagulabilitas dan defek fibrinolisis. Efektivitas fibrinolisis terutama tergantung pada aktivitas *tissue plasminogen activator* (t-PA), yang dilepaskan oleh dinding pembuluh darah yang rusak untuk mengubah plasminogen menjadi plasmin aktif pada permukaan trombus yang mengarah pada perkembangan trombolisis. Selanjutnya akan dihambat secara cepat oleh aktivitas *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) yang beredar. Penelitian prospektif menunjukkan bahwa defek fibrinolisis juga berperan dalam perkembangan kejadian vaskular, khususnya aterotrombosis pada berbagai populasi termasuk pasien DM. Penelitian oleh Benyamin AF *et al* melaporkan bahwa kadar antigen t-PA dan aktivitas PAI-1 secara bermakna lebih tinggi pada subyek prediabetes dibanding subyek toleransi glukosa normal, dan didapatkan hubungan bermakna antara status glikemik subyek prediabetes dengan aktivitas PAI-1.⁶

Inflamasi dianggap sebagai mekanisme kunci dalam patogenesis aterosklerosis, sejak pembentukan dan perkembangan hingga ruptur plak, termasuk restenosis stent. Perubahan inflamasi vaskular hampir tidak dapat dievaluasi menggunakan metode pencitraan, sehingga pengujian biomarker inflamasi dalam darah menjadi penting. Saat ini *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) menjadi salah satu penanda inflamasi kronik yang berhubungan erat dengan risiko penyakit kardiovaskular.⁷

Rasio serum trigliserida (TG) terhadap *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) dikenal sebagai indeks aterogenik plasma dan merupakan salah satu

faktor risiko penyakit kardiovaskular dan sindrom metabolik. Rasio TG/HDL-C yang lebih tinggi dikaitkan dengan adanya disfungsi endotel. Rasio TG/HDL-C juga dapat menjadi penanda kontrol glikemik, terutama pada subyek obesitas dan DM tipe 2.⁸ Penggunaan simultan TG dan HDL-C dalam bentuk rasio lebih bermanfaat dibanding nilai lipid tunggal karena lebih mencerminkan interaksi kompleks metabolisme lipoprotein dan dapat memprediksi aterogenitas plasma dengan lebih baik.⁹

Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa hipertrigliseridemia dan kadar HDL-C yang rendah adalah dua kelainan metabolik utama terkait dengan RI. Penelitian oleh Chung Yeh W *et al.* menunjukkan bahwa peningkatan rasio TG terhadap HDL-C (TG/HDL-C) secara signifikan terkait erat dengan RI dan dapat digunakan sebagai indikator RI.¹⁰

Penanda tambahan yang terkait dengan RI adalah indeks trigliserida glukosa (indeks TyG). Pemeriksaan ini membantu dalam mengidentifikasi subyek berisiko tinggi penyakit kardiovaskular pada subyek asimtomatik DM tipe 2.⁸ Indeks TyG yang dihitung dengan rumus $[\ln(\text{kadar TG puasa (mg/dl)} \times \text{glukosa plasma puasa (mg/dl)/2})]$ berpotensi memprediksi kejadian DM tipe 2. Indeks TyG yang tinggi secara signifikan terkait risiko lebih tinggi mengalami DM tipe 2.¹¹

Penelitian oleh Ramanujapura D *et al.* yang menilai hubungan antara RI, rasio TG/HDL-C dan hs-CRP dengan penyakit jantung koroner didapatkan bahwa nilai hs-CRP menunjukkan hubungan positif dengan kadar insulin, kolesterol total, TG, *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) dan hubungan negatif dengan HDL-C. Temuan serupa ditemukan oleh studi yang dilakukan oleh Preethi *et al.*

dimana nilai hs-CRP menunjukkan korelasi positif dengan rasio TG/HDL-C dan RI pada kasus penyakit jantung koroner.¹²

Indeks TyG terbukti menjadi penanda pengganti RI yang sederhana, efisien dan berguna secara klinis. Dua penelitian terbaru menunjukkan bahwa indeks TyG berkorelasi erat dengan *homoeostasis model assessment of insulin resistance index* (HOMA-IR). Beberapa penelitian lain melaporkan bahwa nilai indeks TyG lebih superior mengestimasi RI dibanding HOMA-IR. Peningkatan hs-CRP memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami RI. Penelitian oleh Kim RG *et al.* melaporkan bahwa kadar hs-CRP yang tinggi menyebabkan inflamasi sistemik independen terhadap RI yang diukur berdasarkan indeks TyG.¹³

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara rasio TG/HDL-C dan indeks TyG dengan petanda inflamasi kronik yaitu hs-CRP pada subyek prediabetes.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka pertanyaan pada penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat hubungan antara rasio TG/HDL-C dengan hs-CRP pada subyek prediabetes?
2. Apakah terdapat hubungan antara indeks TyG dengan hs-CRP pada subjek prediabetes?

C. Tujuan Penelitian

C.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara petanda RI dengan inflamasi kronik pada subjek prediabetes.

C.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hubungan antara rasio TG/HDL-C dengan hs-CRP pada subjek prediabetes.
- b. Mengetahui hubungan antara indeks TyG dengan hs-CRP pada subjek prediabetes.

D. Manfaat Penelitian

D.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara rasio TG/HDL-C dan indeks TyG dengan petanda inflamasi kronik yaitu hs-CRP pada subjek prediabetes agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

D.2. Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan antara rasio TG/HDL-C dan indeks TyG dengan petanda inflamasi kronik yaitu hs-CRP pada subjek prediabetes, jika bermakna, diharapkan dapat menjadi bahan referensi dalam deteksi dini keadaan inflamasi kronik pada subjek prediabetes dengan pemeriksaan yang lebih murah, terjangkau, dan dapat dilakukan pada fasilitas kesehatan tingkat pertama.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Resistensi Insulin dan Prediabetes

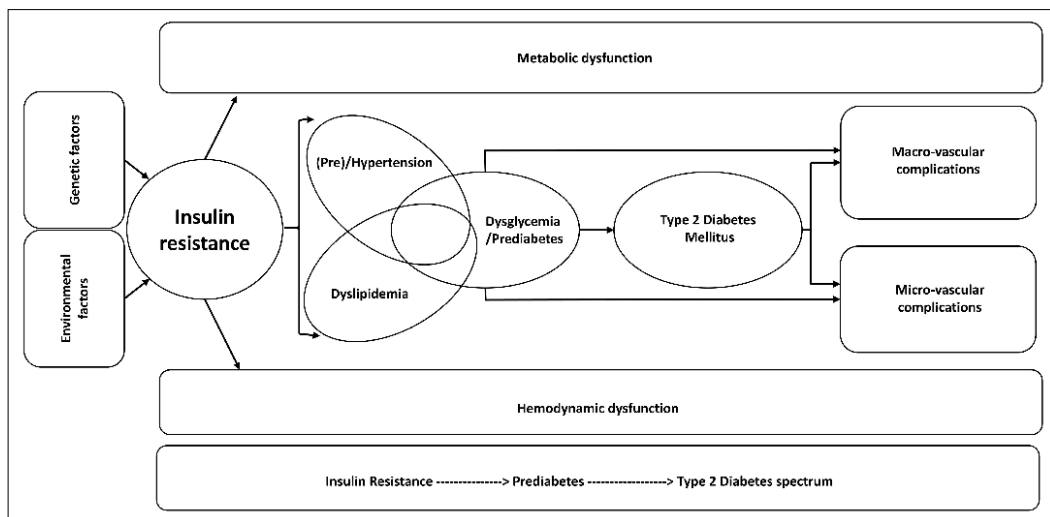
The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) membuat model perawatan multimorbiditas penyakit kronik berbasis disglukemia yang terdiri dari empat tahap berbeda dimulai dari RI hingga DM tipe 2 dalam paradigma perawatan dan pencegahan untuk mengurangi potensi komplikasi DM tipe 2, risiko kardiometabolik dan penyakit kardiovaskular. Tahap 1 mewakili RI, tahap 2 mewakili prediabetes, tahap 3 mewakili DM tipe 2, dan tahap 4 yaitu komplikasi vaskular. Mengenali dan mengelola prediabetes adalah komponen penting untuk rencana perawatan DM tipe 2.¹⁴

Prediabetes terjadi ketika sekresi insulin tidak dapat mengkompensasi RI, diidentifikasi dengan gangguan GDP atau glukosa darah 2 jam setelah test toleransi glukosa oral. Sekitar 70% dari seluruh pasien prediabetes memiliki risiko menjadi DM tipe 2 sehingga pencegahan primer agar tidak menjadi DM tipe 2 menjadi hal yang sangat penting. Subyek prediabetes memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang signifikan (36,6% dengan hipertensi, 51,2% dislipidemia, 24,3% perokok, dan 5 hingga 7 kejadian kardiovaskular 10 tahun) sehingga pencegahan sekunder sangat penting dengan menggunakan tes dan diagnostik yang efektif untuk mengurangi risiko ini dan mencegah penyakit kardiovaskular sedini mungkin.¹⁴

Gangguan homeostasis glukosa akan menjadi suatu DM jika ambang batas kadar glukosa yang telah ditetapkan terlewati. Bukti menunjukkan bahwa kadar glukosa dibawah batas DM, seperti yang ditunjukkan pada toleransi glukosa

terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) merupakan faktor risiko penting penyakit kardiovaskular. Glukosa puasa terganggu didefinisikan peningkatan konsentrasi glukosa plasma puasa 100 mg/dL dan < 126 mg/dL. Toleransi glukosa terganggu didefinisikan peningkatan konsentrasi glukosa plasma 2 jam setelah beban glukosa 75 mg (≥ 140 mg/dL dan <200 mg/dL) yang pada tes toleransi glukosa oral ditemukan adanya konsentrasi glukosa plasma puasa <126 mg/dL.⁵

Glukosa puasa terganggu terjadi akibat RI dihepar terkait dengan gangguan respon insulin fase pertama serta produksi glukosa endogen yang berlebihan, sedang pada TGT terjadi RI di otot rangka yang terkait dengan gangguan umum respon insulin dan hiperinsulinemia kompensasi. Sebaliknya, kombinasi GDPT dan TGT merupakan kombinasi terjadinya peningkatan glukoneogenesis, kurangnya supresi glikogenolisis hepar oleh insulin, dan gangguan pemakaian glukosa di jaringan perifer.^{5,15}



Gambar 1 : Fitur utama penyakit kronik berbasis disglukemia dan spektrum resistensi insulin-DM tipe 2. Resistensi insulin adalah faktor pendorong yang menyebabkan pradiabetes, diabetes, komplikasi mikro dan makrovaskular.¹⁵

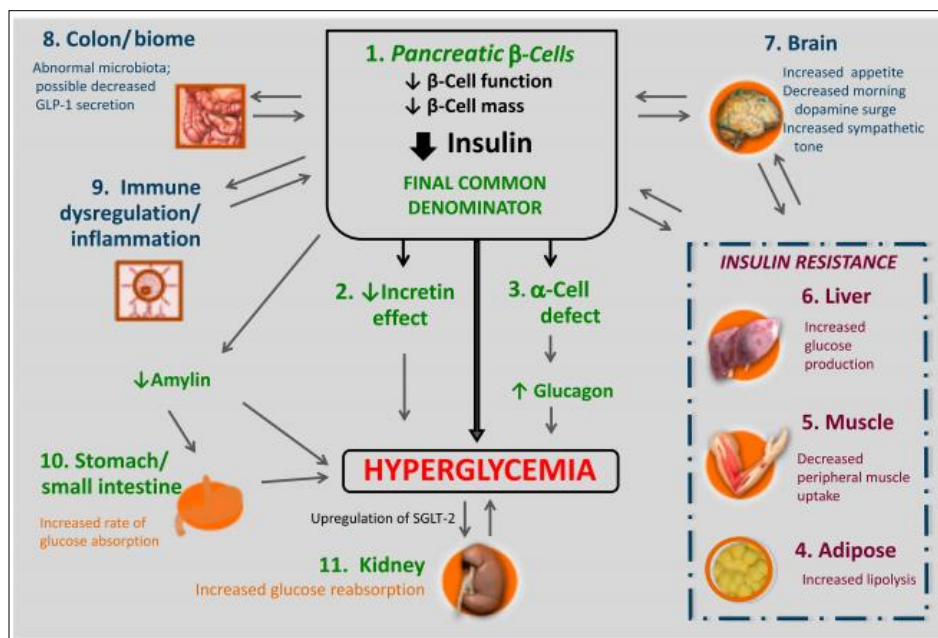
Prediabetes merupakan predisposisi individu pada risiko DM tipe 2 yang lebih tinggi dibanding populasi umum. Studi observasional juga menunjukkan hubungan antara prediabetes dan perkembangan perubahan mikrovaskular yang bermanifestasi sebagai neuropati, nefropati, retinopati, dan komplikasi makrovaskular. Secara umum onset RI memainkan peranan dalam perkembangan awal spektrum penyakit prediabetes, DM tipe 2, komplikasi mikro dan makrovaskular seperti terlihat pada gambar 1. Secara keseluruhan didapatkan bukti-bukti bahwa RI dan disfungsi sel β menjadi peristiwa awal penting perkembangan spektrum penyakit diabetes dan komplikasi vaskular.¹⁵

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin, atau keduanya.¹⁶ Resistensi insulin sel otot dan hati serta kegagalan sel β pankreas dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral pada DM tipe 2. Penelitian terbaru mengemukakan bahwa kegagalan sel β terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel α pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (RI) yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.¹⁷

Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari *ominus octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2.¹⁸ Sebelas organ penting dalam intoleransi glukosa (*egregious eleven*) harus dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep bahwa pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, tidak menurunkan HbA1c saja, terapi

kombinasi harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2, dan pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah dan memperlambat progresivitas kegagalan sel β yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.¹⁹

Schwartz pada tahun 2016 mengemukakan bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel β pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penyandang DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai *the egregious eleven*.¹⁸



Gambar 2: *The egregious eleven*.¹⁸

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu kegagalan sel β pankreas, disfungsi sel α pankreas, sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa, produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar meningkat, RI pada

otak, perubahan komposisi mikrobiota pada kolon, defisiensi *glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan resistensi terhadap hormon *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) pada usus halus, peningkatan ekspresi gen *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2) sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa didalam tubulus ginjal, penurunan kadar amilin yang menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus serta pada sistem imun yaitu inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.^{18,19}

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti keluhan klasik DM : poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, dan keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulva pada wanita.¹⁶ Kriteria diagnosis DM yaitu pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) atau pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram atau pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia, atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).¹⁹

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi TGT dan GDPT.¹⁶

Glukosa darah puasa terganggu yaitu hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL. Toleransi glukosa terganggu yaitu hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL. Dapat pula didapatkan keadaan bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan 5,7-6,4%.¹⁹

B. Peranan hs-CRP Sebagai Petanda Inflamasi Kronik pada Prediabetes

Kelebihan kalori jangka pendek menyebabkan deposisi jaringan adiposa. Jaringan adiposa ektopik yang berlebihan mengubah rangkaian sekresi adipokin sehingga memicu keseimbangan proinflamasi dan anti inflamasi (mengakibatkan terjadinya glikemia dan lipidemia) dan perubahan pada sistem renin angiotensi-aldosteron (mengakibatkan peningkatan tekanan darah). Prediabetes pada subyek sehat terbukti berhubungan positif dengan peningkatan kekakuan arteri.²⁰ Penelitian menunjukkan bahwa DM tipe 2 dapat menjadi penyakit sistem imun *innate* karena peradangan sistemik tingkat rendah. Pada subyek RI dan DM tipe 2 ditemukan peningkatan CRP, IL-6, dan TNF- α yang merupakan penanda subklinis inflamasi sistemik. Penelitian juga menunjukkan bahwa peningkatan CRP dan IL-6 memprediksi perkembangan DM tipe 2.⁵

Penelitian oleh Rekeneire ND *et al.* menyatakan bahwa pada subyek DM tipe 2 dan pasien dengan GDPT/TGT memiliki tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi normal, juga menemukan hubungan antara kontrol glikemik yang buruk dengan peningkatan kadar CRP. Hubungan

antara DM tipe 2 dan inflamasi tingkat tinggi tetap ada walaupun faktor perancu telah disesuaikan misalnya faktor demografi, gaya hidup, lemak tubuh total, lemak visceral, dan komorbiditas. Penelitian *cross sectional* yang lain menunjukkan peningkatan CRP ditemukan pada subyek DM tipe 2, dan peningkatan CRP, IL-6, dan TNF- α pada subyek TGT. Dengan demikian, hubungan antara disglukemia dan inflamasi dapat disebabkan oleh proses timbal balik, inflamasi dapat berkontribusi pada timbulnya disglukemia, dan disglukemia kemudian berkontribusi pada inflamasi selanjutnya. Selain itu, disglukemia diketahui memediasi pembentukan produk akhir glikosilasi lanjut yang juga dapat menyebabkan inflamasi, menghasilkan stimulasi kronis sekresi sitokin.²¹

C-reactive protein adalah reaktan fase akut dan dianggap sebagai suatu protein yang tidak merugikan dalam proses inflamasi. *High sensitive C-reactive protein* saat ini diakui sebagai prediktor kuat kejadian kardiovaskular, termasuk stroke, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan kematian jantung mendadak.²²

Dalam beberapa dekade terakhir, lebih dari 30 studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa CRP dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular. Molekul tersebut memiliki karakteristik yang menarik, sebagai protein fase akut positif yang merupakan penanda peradangan sistemik yang meningkat sebagai respon terhadap berbagai jenis cedera, yang berfungsi sebagai rangsangan inflamasi. *C-reactive protein* diproduksi oleh hepar, diinduksi terutama oleh IL-6 dan tidak seperti penanda fase akut lainnya, kadar CRP relatif stabil, tanpa variasi diurnal yang signifikan, dan dengan demikian dapat diukur secara akurat.²³

Selama tahun 1990-an teknik sensitivitas tinggi dikembangkan untuk mendeteksi kadar CRP serum yang lebih rendah dibandingkan dengan metode pemeriksaan sebelumnya (turun hingga 0,3 mg/L), yang dikenal sebagai hs-CRP dan teknik ini digunakan untuk menilai risiko kardiovaskular terkait dengan peradangan vaskular kronik aterosklerosis. Didapatkan bukti bahwa CRP tidak hanya sebagai penanda peradangan, tetapi juga memainkan peran aktif dalam aterogenesis.^{22,24}

C. Peranan Rasio TG/HDL-C pada Prediabetes

Rasio TG/HDL-C yang tinggi dikaitkan dengan RI, obesitas, dan sindrom metabolik. Rasio TG/HDL-C secara independen terbukti dapat memprediksi kejadian kardiovaskular. Penggunaan simultan TG dan HDL-C dalam bentuk rasio lebih bermanfaat dibanding nilai lipid tunggal karena lebih mencerminkan interaksi kompleks metabolisme lipoprotein dan dapat memprediksi aterogenitas plasma dengan lebih baik.²⁵

Penelitian oleh Babic N *et al.* suatu studi *cross sectional* pada tahun 2019 dengan subyek 113 pasien DM tipe 2, subyek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu pasien DM tipe 2 dengan HbA1c <7% dan pasien DM tipe 2 dengan HbA1c >7% dan dihitung rasio TG/HDL-C, menunjukkan bahwa rasio TG/HDL-C secara independen berhubungan dengan HbA1c bahkan tanpa memandang usia, jenis kelamin, durasi diabetes dan merokok. McLaughlin *et al.* melakukan penelitian dengan menggunakan rasio TG/HDL-C dalam mendeteksi RI pada individu dengan berat badan berlebih dan didapatkan bahwa nilai TG/HDL-C diatas 3.0 mg/dL merupakan penanda RI yang lebih baik dibanding kadar TG atau insulin.⁸

D. Peranan Indeks TyG pada Prediabetes

Indeks TyG dihitung dengan rumus $[\text{Ln} (\text{TG} (\text{mg/dL}) \times \text{GDP} (\text{mg/dL}) / 2)]$.²⁶ Saat ini, indeks TyG menarik perhatian sebagai indikator sederhana RI karena memiliki korelasi yang baik dengan HOMA-IR dan kinerja yang lebih baik dalam memeriksa sensitivitas insulin.²⁷ Indeks TyG terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam mengidentifikasi sindrom metabolik. Beberapa penelitian juga menghubungkan indeks TyG dengan aterosklerosis karotis, kalsifikasi arteri koroner, sindrom metabolik, DM tipe 2 dan risiko tinggi penyakit kardiovaskular.²⁸ Indeks TyG berbasis *non* insulin, lebih murah dibanding penanda berbasis insulin yang lain. Dalam hal penerapan klinik, glukosa dan TG adalah tes biokimia yang dilakukan secara rutin di pelayanan primer. Oleh karena itu, indeks TyG adalah pengganti yang menarik diantara rasio lipid untuk mendeteksi RI.²⁹

Indeks TyG merupakan penanda RI dan berkorelasi dengan uji *hyperinsulinemia-euglycemic clamp* (metode diagnosis baku emas RI) dan HOMA-IR. Penelitian oleh Babic N *et al.* memperlihatkan indeks TyG berhubungan positif dengan Indeks Massa Tubuh (IMT), tekanan darah diastolik, kolesterol total, dan LDL-C serta berhubungan negatif dengan HDL-C pada pasien DM tipe 2. Indeks TyG dan IMT secara signifikan terkait dengan HbA1c bahkan setelah mengontrol usia, jenis kelamin, durasi diabetes dan merokok. Indeks TyG secara signifikan berkorelasi dengan HbA1c dan meningkat secara signifikan pada penderita DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang buruk.⁸

E. Hubungan Antara Rasio TG/HDL-C dan Indeks TyG dengan Inflamasi Kronik pada Subjek Prediabetes

Dislipidemia yang terdiri dari TG tinggi dan HDL-C rendah merupakan pola lipid yang dikenal luas dikaitkan dengan perkembangan penyakit jantung koroner. Baik TG tinggi maupun HDL-C rendah diketahui terkait dengan obesitas dan komponen lain dari sindrom metabolik. Sebagian besar penyakit kardiovaskular terkait sindrom metabolik dapat dijelaskan dengan adanya RI. Trigliserida dan HDL-C adalah prediktor independen risiko penyakit kardiovaskular, sehingga rasio TG/HDL-C dapat digunakan sebagai penanda risiko kardiovaskular sederhana.³⁰

Bukti laboratorium dan eksperimental menunjukkan bahwa aterosklerosis, selain sebagai penyakit akibat akumulasi lipid, juga merupakan proses inflamasi kronik. Inflamasi vaskular memainkan peranan penting dalam patogenesis aterosklerosis dan memediasi berbagai tahap perkembangan plak aterosklerotik, dari pembentukan lipid, ruptur plak dan destabilisasi yang mendahului sindrom klinis penyakit kardiovaskular. Biomarker inflamasi merupakan pemeriksaan yang sangat vital untuk mengetahui proses ini. Saat ini, CRP yang ditentukan dengan metode sensitivitas tinggi (hs-CRP) adalah biomarker yang paling banyak dipelajari.²³

Beberapa studi prospektif berskala besar menunjukkan bahwa hs-CRP adalah prediktor independen yang kuat untuk infark miokard dan stroke pada subjek pria dan wanita yang tampak sehat dan penambahan hs-CRP pada pemeriksaan skiring lipid standar akan memainkan peranan penting sebagai tambahan untuk penilaian risiko global dan dalam pencegahan utama penyakit kardiovaskular.¹²

Diabetes melitus sering dikaitkan dengan metabolisme lipid yang abnormal, yang merupakan faktor risiko penting terjadinya penyakit vaskular diabetik. Beberapa penelitian menyatakan rasio TG/HDL-C terkait erat dengan RI, dan juga erat kaitannya dengan obesitas dan sindrom metabolik. Beberapa peneliti lain mengeksplorasi hubungan antara rasio TG/HDL-C dan DM, dan mendapatkan hubungan yang positif antara rasio TG/HDL-C dan DM.³¹

Penelitian prospektif pada manusia menemukan bahwa kadar TG tinggi dan HDL-C rendah merupakan faktor risiko independen terjadinya DM tipe 2, dan nilai TG dan HDL-C telah dimasukkan dalam model untuk memprediksi risiko DM tipe 2.²⁵ Hubungan kausal antara kadar TG tinggi dan kadar HDL-C rendah dan risiko DM tipe 2 didukung oleh beberapa bukti. Kadar HDL-C yang rendah merupakan prediktor perkembangan DM tipe 2 pada individu prediabetes. Lipotoksisitas, inflamasi dan stres retikulum endoplasma adalah tiga mekanisme yang diterima secara luas yang menyebabkan RI.³²

Kadar TG yang tinggi memicu lipotoksisitas, menyebabkan kelebihan kadar asam lemak bebas di otot rangka dan pankreas, dan menyebabkan RI, disfungsi sel β dan apoptosis.³³ Kadar TG yang tinggi secara langsung dapat meningkatkan inflamasi atau pun stres retikulum endoplasma. Selain itu, level kolesterol HDL yang rendah mungkin mempengaruhi homeostatis glukosa melalui pengurangan sekresi insulin, sensitivitas insulin, dan serapan glukosa langsung oleh otot melalui protein kinase yang diaktivasi *adenosine mono phosphate* (AMP). Penelitian juga menunjukkan bahwa kecenderungan genetik terhadap kadar TG tinggi atau kadar HDL-C rendah secara kausal terkait dengan peningkatan risiko DM tipe 2.²⁵

Pada penelitian kohort retrospektif yang dilakukan oleh Chen Z *et al.* pada 114.787 subjek dari Rich Healthcare Group di China memberikan kesimpulan bahwa rasio TG/HDL-C berhubungan positif dengan risiko DM tipe 2. Hubungan antara rasio TG/HDL-C dan kejadian DM tipe 2 juga tidak linear. Rasio TG/HDL-C berhubungan positif kuat dengan kejadian DM tipe 2 ketika rasio TG/HDL-C kurang dari 1,186.³¹

Adiposit dan jaringan adipose menghasilkan sejumlah hormon dan sitokin yang memainkan peranan sentral dalam metabolisme glukosa dan metabolisme lipid. Selama makan, adiposit mensintesis dan menyimpan TG. Selama puasa, adiposit menghidrolisis dan melepaskan TG sebagai asam lemak bebas dan gliserol yang diambil dan dioksidasi oleh otot rangka dan hati. Karena RI, otot, hati, adipose, sel β pankreas, dan jaringan lain berkontribusi pada terjadinya hiperglikemia dan hiperlipidemia. Selama hipertrigliseridemia, TG menurunkan aktivitas glukokinase dan sekresi insulin yang distimulasi glukosa di sel islet. Sementara di sel islet memiliki kapasitas antioksidan yang lemah, hiperglikemia menyebabkan sel islet mengalami stress oksidatif yang berkelanjutan. Toksisitas glukosa dan lipotoksisitas dapat berdampak pada kegagalan sel β pankreas.³⁴

Indeks TyG menunjukkan korelasi dengan HOMA-IR, tes supresi insulin, dan *hyperinsulinemia-euglycemic clamp*. Studi kohort oleh Navarro-Gonzales D *et al.* menemukan peningkatan risiko DM tipe 2 disemua kuartil indeks TyG, terlepas dari beberapa faktor risiko DM seperti usia, kolesterol atau IMT. Nilai prediksi indeks TyG lebih kuat dari yang diamati untuk GDP dan TG pada subjek dengan GDP normal pada awal. Temuan ini menunjukkan kegunaan indeks TyG ini

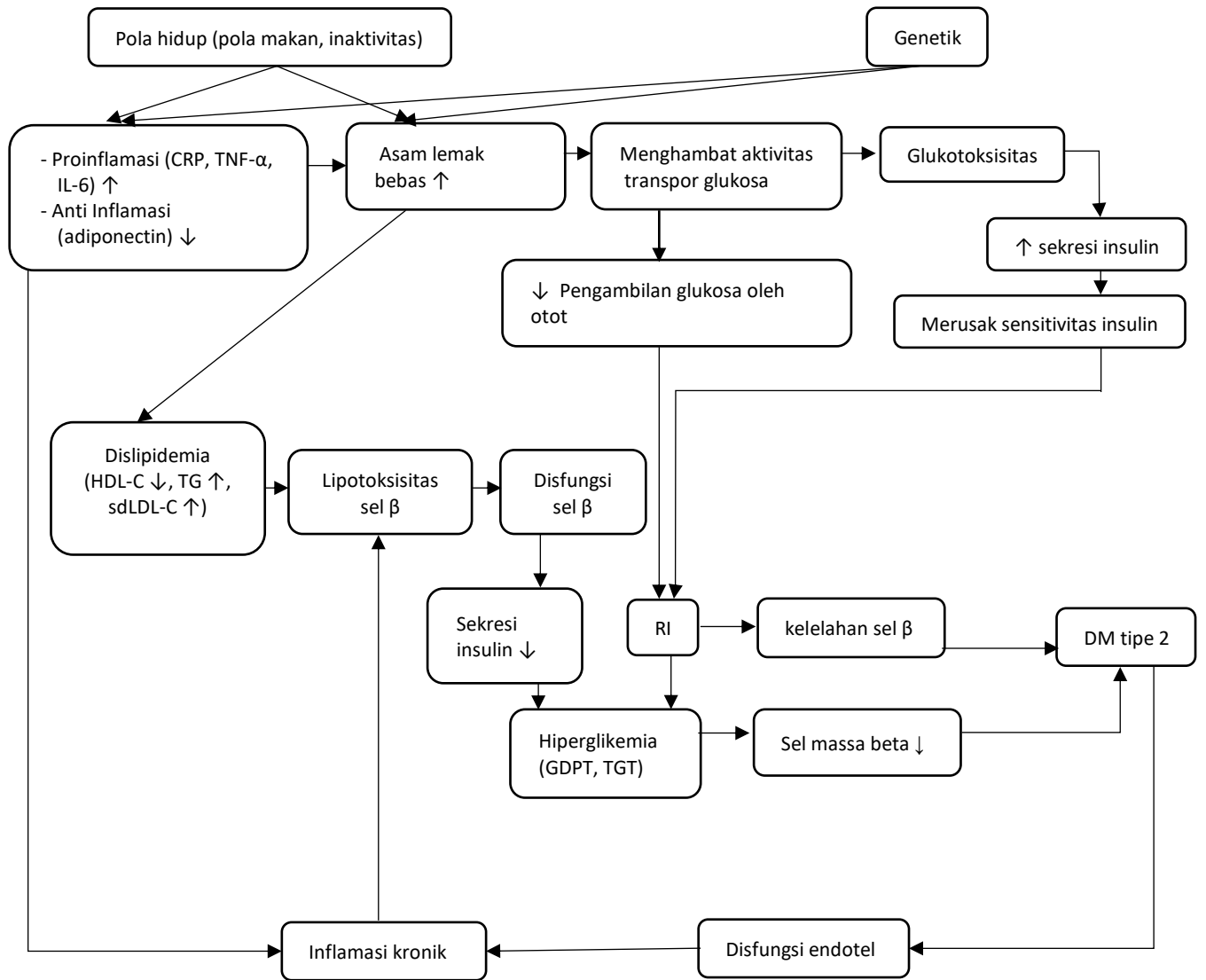
mengidentifikasi individu dengan risiko dini perkembangan DM tipe 2, terutama jika kadar glukosa dibawah kisaran normal yang diterima saat ini, 70-100 mg/dL (3,9-5,5 mmol/L).³⁵

Indeks TyG adalah indikator RI alternatif dan dapat dipercaya, indeks TyG dapat digunakan untuk menilai risiko diabetes. Indeks TyG dapat dengan mudah diperoleh dan dihitung dalam praktik klinis atau investigasi epidemiologi skala besar. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa indeks TyG secara signifikan dikaitkan dengan risiko pengembangan DM tipe 2 di Cina, Singapura, Eropa, Korea, Thailand, dan Iran.³⁴

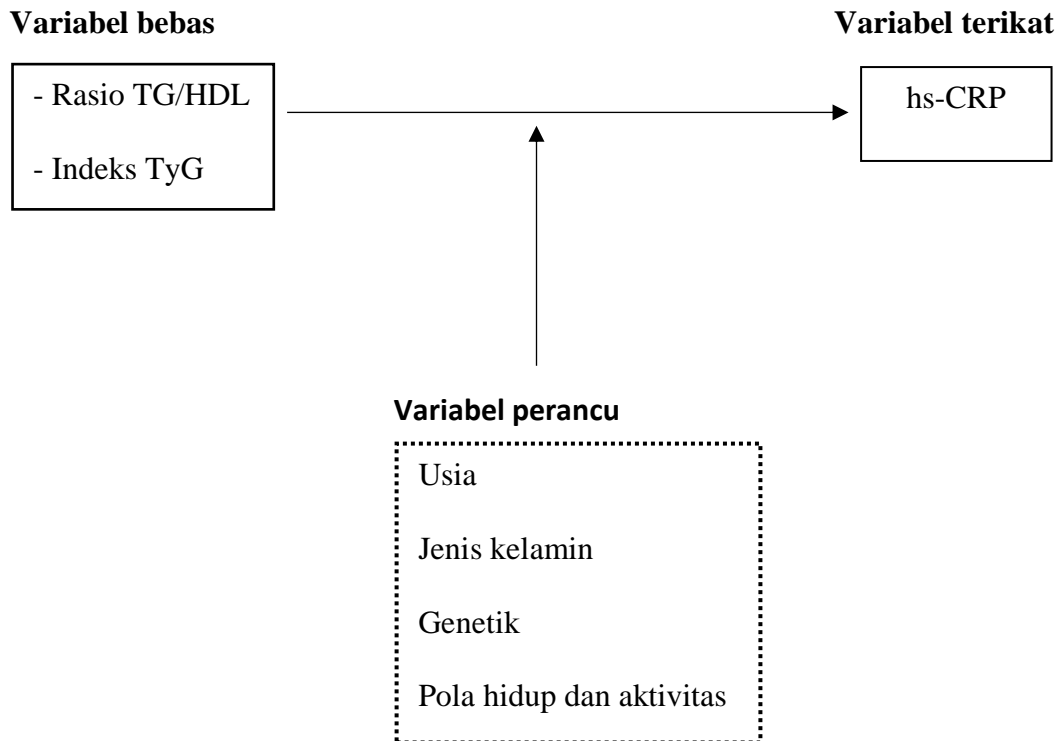
Dalam sebuah penelitian *cross sectional* berbasis populasi dari peserta *non* diabetes di Korea yang berusia 20 tahun atau lebih, didapatkan bahwa individu dengan peningkatan hsCRP berisiko lebih tinggi mengalami RI. Peradangan sistemik yang ditandai dengan kadar hs-CRP yang tinggi memiliki korelasi independen dengan RI, seperti yang diperkirakan oleh indeks TyG. Metode *hyperinsulinemia-euglycemic clamp* merupakan pemeriksaan standar untuk memperkirakan suatu RI, namun karena mahal dan invasif, indeks RI pengganti lainnya dikembangkan berdasarkan parameter antropometrik atau biokimiawi, salah satu ukuran tersebut adalah indek TyG yang terbukti menjadi penanda RI yang sederhana, efisien, dan berguna secara klinis.¹³

BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN
HIPOTESIS

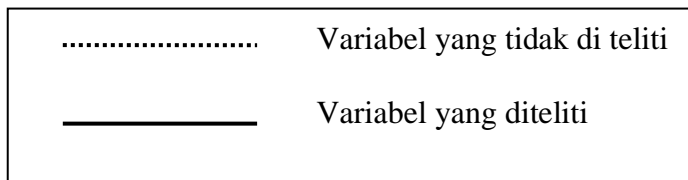
A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konsep



Keterangan :



C. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Terdapat hubungan positif antara rasio TG/HDL-C dengan hs-CRP pada prediabetes.
2. Terdapat hubungan positif antara indeks TyG dengan hs-CRP pada prediabetes.