

**TESIS**

**RISIKO KEJADIAN DISLIPIDEMIA PADA SUBYEK DEWASA MUDA  
OBESE :**

**Analisis Terhadap Metode Pengukuran Indeks Massa Tubuh, Lingkar  
Pinggang, dan Persentase Lemak tubuh**

***RISK OF DYSLIPIDEMIA IN OBESE YOUNG ADULTS:  
Analysis of Measurement Methods of Body Mass Index, Waist Circumference,  
and Percentage of Body Fat***

**Disusun dan Diajukan Oleh:**

**ROGHAYA BINTI MOHAMMAD YUDIN**

**C015171009**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**RISIKO KEJADIAN DISLIPIDEMIA PADA SUBYEK DEWASA MUDA  
OBESE :**

**Analisis Terhadap Metode Pengukuran Indeks Massa Tubuh, Lingkar  
Pinggang, dan Persentase Lemak tubuh**

***RISK OF DYSLIPIDEMIA IN OBESE YOUNG ADULTS:  
Analysis of Measurement Methods of Body Mass Index, Waist Circumference,  
and Body Fat Percentage***

**TESIS**

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

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan Oleh:

**ROGHAYA BINTI MOHAMMAD YUDIN**

**C015171009**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**RISIKO KADAR DISLIPIDEMIA PADA SUBYEK  
DEWASA MUDA OBESE :  
Analisis Terhadap Pengukuran Indeks Massa Tubuh, Lingkar Pinggang,  
dan Persentase Lemak Tubuh**

*RISK OF DYSLIPIDEMIA IN OBESE YOUNG ADULTS:  
Analysis of Measurement Methods of Body Mass Index, Waist Circumference,  
and Percentage of Body Fat*


Disusun dan diajukan oleh :


**ROGHAYA BINTI MOHAMMAD YUDIN**

Nomor Pokok : C015171009

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 30 Juni 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

  
Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD  
NIP. 196406231991031004

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

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

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

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

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Roghaya Binti Mohammad Yudin

NIM : C015171009

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul: “Risiko Kejadian Dislipidemia pada Subyek Dewasa Muda Obese: Analisis terhadap metode pengukuran indeks massa tubuh, lingkar pinggang, dan persentase lemak tubuh” adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhannya merupakan hasil karya orang lain yang saya pergunakan dnegan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 22 Juni 2022

Yang menyatakan,



Roghaya Binti Mohammad Yudin

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karuniaNya yang dilimpahkan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuri Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Kes**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D**, Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberikan nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD-KP, Sp.P(K)**, Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD-KP, Sp.P(K)**, Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi

kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di departemen Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Kes,** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
9. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Kes,** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. **dr. Rahmawati Minhajat, SpPD-KHOM, Ph.D,** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
11. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM,** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Kes, Dr. dr. Himawan Sanusi, SP.PD-KEMD, Dr.dr. Nu'mas AS Daud, Sp.PD-KGEH, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM.**
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. UNHAS, RS. Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RSUD Mamuju Tengah, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

14. Para pegawai Departemen Ilmu penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya** dan **Pak Anca**, paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada para sahabat-sahabat saya PPDS angkatan Juli 2017: **dr. Achmad Fausan, Sp.PD, dr. R. Dwi Hendradianko, Sp.PD, dr. Akiko tahir, Sp.PD, dr. Refi Yulistian, Sp.PD, dr. Niza Amalya, Sp.PD, dr. Febrian Juventianto, Sp.PD, dr. Ulfa Anfolorita, dr. A. Idfa Muidah, dr. Andhika, dr. I Nyoman Yogi, dr. Andika Sulaiman, dr. Rizal Fahly, dr. M. Rifal, dr. A. Purnamasari**, atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan mereka memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fk-UNHAS.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerja samanya selama ini.
17. Pada saat yang berbahagia ini juga tidak lupa saya menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **orang tua** saya, **Mohammad Yudin** dan **Aisyah Syafar** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.
18. Saya juga menyampaikan rasa hormat dan penghargaan saya kepada **ibu mertua** saya, **Indraswati Dwitaviany** yang sangat saya hormati, yang dengan tulus senantiasa memberi dukungan, bantuan, dan selalu mendoakan saya selama proses pendidikan ini.
19. Pada saat yang berbahagia ini, saya juga menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **suami** saya, **Muh. Idhiel Fitriawan R, SE, M.Si**, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat.
20. Kepada para senior, teman, junior dan sahabat saya di PPDS yang selalu membantu, memberik dukungan dan semangat dalam menjalani masa studi

saya, **dr. Laily Ridawati, Sp.PD, dr. Waode Sarnings Sp.PD, dr. Restu, dr. Rina Budiarti, dr. Jumiaty Satrul, dan dr. Andika Sulaiman.**

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan tahmat dan petunjukNya kepada kita semua. Aamin Yaa Rabb.

Makassar, 22 Juni 2022



Roghaya Binti Mohammad Yudin



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
ABSTRAK .....	xiv
ABSTRACT.....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Obesitas .....	7
2.2 Faktor Predisposisi Obesitas .....	7
2.2.1 Faktor sosiodemografik.....	8
2.2.2 Faktor perilaku .....	8
2.2.3 Faktor genetik.....	9
2.3 Metode pengukuran Obesitas.....	9
2.3.1 Antropometri .....	10
2.3.1.1 Indeks massa tubuh .....	10
2.3.1.2 Lingkar pinggang .....	11
2.3.2 <i>Bioimpedance analysis</i> .....	13
2.4 Lipid dan Lipoprotein .....	14
2.5 Metabolisme Lipid .....	15
2.5.1 Jalur eksogen.....	15
2.5.2 Jalur endogen .....	16
2.5.3 Transport balik kolesterol .....	17
2.6 Dislipidemia pada obesitas.....	18
2.6.1 Potensi patogenik dari jaringan adiposa.....	18
2.6.2 Resistensi insulin.....	21

2.6.3 Perubahan metabolisme lipoprotein.....	23
<b>BAB III KERANGKA TEORI, VARIABEL, DAN HIPOTESIS</b>	
<b>PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
3.1 Kerangka Teori .....	26
3.2 Hipotesis.....	27
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
4.1 Desain Penelitian .....	29
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	29
4.3 Populasi Penelitian.....	29
4.4 Kriteria Inklusi .....	29
4.5 Jumlah Sampel Penelitian .....	30
4.6 Metode Pengambilan Sampel.....	30
4.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	31
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	31
4.9 Analisis Data .....	34
4.10 Alur Penelitian .....	35
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
5.1 Karakteristik subyek penelitian.....	36
5.2 Analisis Risiko Kejadian Dislipidemia pada Kelompok Obesitas Berdasarkan Indeks Massa Tubuh.....	39
5.3 Analisis Risiko Kejadian Dislipidemia pada Kelompok Obesitas Berdasarkan Persentase Lemak Tubuh.....	40
5.4 Analisis Risiko Kejadian Dislipidemia pada Kelompok Obesitas Berdasarkan Lingkar Pinggang .....	40
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>43</b>
6.1 Analisis Risiko Kejadian Dislipidemia pada Kelompok Obesitas Berdasarkan Indeks Massa Tubuh .....	43
6.2 Analisis Risiko Kejadian Dislipidemia pada Kelompok Obesitas Berdasarkan Persentase Lemak Tubuh .....	44
6.3 Analisis Risiko Kejadian Dislipidemia pada Kelompok Obesitas Berdasarkan Lingkar Pinggang .....	46
<b>BAB VII PENUTUP.....</b>	<b>49</b>
7.1. Ringkasan.....	49

7.2. Kesimpulan .....	49
7.3. Saran.....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>51</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik subyek penelitian .....	37
Tabel 2.	Proporsi kelompok berdasarkan berbagai metode pengukuran disertai kadar fraksi lipid.....	39
Tabel 3.	Analisa profil lipid terhadap obesitas berdasarkan berbagai indeks obesitas .....	54

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Transpor trigliserida dan kolesterol.....	17
Gambar 2. Keadaan proinflamasi pada obesitas dan hubungannya dengan komplikasi metabolik dan vaskular .....	20
Gambar 3. Model sederhana resistensi inuslin.....	25
Gambar 4. Kerangka Teori .....	26
Gambar 5. Alur Penelitian .....	35

## DAFTAR SINGKATAN

BMI	: Body Mass Index (Indeks Massa Tubuh)
GWAS	: Genome-Wide Association Studies
WHO	: World Health Organization
WC	: Waist Circumference (Lingkar pinggang)
WHR	: Waist-hip Ratio
WHtR	: Waist-to-Height Ratio
DXA	: Dual-energy X Ray Absorptiometry
BIA	: Bio Impedance Analysis
%BF	: Percentage Body Fat (persentase lemak tubuh)
MetS	: Metabolic Syndrome (sindrom metabolik)
FFA	: Free Fatty Acids (asam lemak bebas)
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor Alpha
IL-6	: Interleukin-6
TG	: Triglycerida
HDL-C	: High-Density Lipoprotein Cholesterol
LDL-C	: Low-Density Lipoprotein Cholesterol
apoB	: Apolipoprotein B
CRP	: C-Reactive Protein
IRS-1	: Tyrosine Phosphorylation-1
GLUT4	: Glucose Transporter Type 4
CoA	: Acetyl Coenzym A
G6-P	: Glucose 6 Phosphate
DAG	: Diacyl Glycerol
CER	: Ceramides
LPL	: Lipoprotein Lipase
VLDL	: Very-Low-Density Lipoprotein

## ABSTRAK

**Roghaya Yudin: Risiko Kejadian Dislipidemia pada Subyek Dewasa Muda Obese: Analisis terhadap indeks pengukuran indeks massa tubuh, lingkaran pinggang, persentase lemak tubuh (supervised by Andi Makbul Aman, Haerani Rasyid and Syakib Bakri)**

**Latar Belakang:** Obesitas sangat terkait dengan fenotipe dislipidemia aterogenik dan merupakan faktor independen kejadian CVD. Selain indeks massa tubuh (IMT), terdapat berbagai indeks obesitas, yaitu lingkaran pinggang (LP) untuk mendeteksi obesitas sentral, dan persentase lemak tubuh (%LT) untuk mendeteksi obesitas perifer-sentral. Tujuan dari penelitian ini: Untuk menentukan indeks obesitas mana yang lebih baik dalam memprediksi dislipidemia.

**Metode:** Studi *cross-sectional* ini melibatkan 99 dokter profesional yang bekerja di RS tingkat tersier, dari Januari-Maret 2021. Status gizi diukur dengan IMT, LP, dan %LT menggunakan BIA. Profil lipid serum kemudian diukur. Dislipidemia didefinisikan sebagai gangguan metabolisme lipoprotein, yang dapat dimanifestasikan oleh kolesterol total (K-Total) yang tinggi, kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida, dan kolesterol HDL (K-HDL) yang rendah.

**Hasil:** Di antara total 99 subjek, 49,5% adalah laki-laki dan 50,0% adalah perempuan. Prevalensi obesitas berdasarkan IMT, LP, dan %LT adalah 57.6%, 74.8%, dan 72.7% berturut-turut. Studi kami menunjukkan bahwa obesitas berdasarkan BMI secara signifikan terkait dengan kolesterol HDL (OR = 9,814, 95% CI: 1.213 – 79.379), dan trigliserida (OR = 4.618% CI: 1.240 -17,204). Obesitas sentral berdasarkan LP secara signifikan terkait dengan kolesterol LDL (OR = 3.100, 95% CI: 1.170 – 8.218). Sedangkan tidak ada hubungan bermakna antara obesitas berdasarkan %LT dengan fraksi lipid apapun ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Obesitas berdasarkan IMT dan LP, masih lebih baik dibanding %LT dalam memprediksi dislipidemia.

**Kata kunci:** Dislipidemia, indeks obesitas, dewasa muda.

## ABSTRACT

**Roghaya Yudin: Risk of Dyslipidemia in Obese Young Adult: Analysis of measurement indices body mass index, waist circumference, percentage of body fat (supervised by Andi Makbul Aman, Haerani Rasyid and Syakib Bakri)**

**Background:** Obesity is strongly associated with atherogenic dyslipidemia phenotype and is an independent risk factor of CVD. Besides body mass index (BMI), there are various obesity indices, namely waist circumference (WC) to detect central obesity, and percentage of body fat (%BF) using BIA to detect peripheral-central obesity. The aim of this study is to determine which obesity index is better in predicting dyslipidemia.

**Methods:** This cross-sectional study involved 99 professionally active doctors working at tertiary hospital, from January-March 2021. Obesity was measured by obesity indices such as BMI, WC, and %BF using BIA. After that, the serum lipid profile was then measured. Dyslipidemia is a disorder of lipoprotein metabolism, including lipoprotein overproduction or deficiency that may be manifested by high total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, and low HDL-cholesterol.

**Results:** Of the total 99 subjects, 49.5% were male, while 50.5% were female. The prevalence of obesity based on BMI, WC, and %BF using BIA was 57.6%, 25.2%, and 27.3% respectively. Obesity based on BMI has 9.8 times the risk of having low HDL cholesterol levels (OR= 9.814, 95% CI: 1.213-79.379) and 4,6 times of having high triglycerides levels (OR= 4.618, 95% CI: 1.240-17.204). Meanwhile, central obesity based on WC has 3.1 times the risk of having high LDL cholesterol levels (OR= 3.100, 95% CI: 1.170-8.218). On the contrary, the results of the analysis on obesity based on %BF on lipid profile were not significant.

**Conclusions:** Obesity based on BMI and WC measurements are better than %BF in predicting dyslipidemia.

**Keywords:** dyslipidemia, obesity indices, young adult



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Berat badan berlebih dan obesitas dikaitkan dengan beberapa masalah kesehatan yang merugikan. Obesitas merupakan akumulasi lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) dalam waktu yang lama. Obesitas memiliki banyak konsekuensi terkait kesehatan, yaitu resistensi insulin, sindrom metabolik, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), penyakit kandung empedu, dan hipertensi. Selain itu, obesitas juga memiliki dampak lain seperti *obstructive sleep apnea*, penyakit sendi, tulang, otot, dan jaringan ikat, serta gangguan psikososial.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan distribusi lemak, obesitas diklasifikasikan menjadi obesitas perifer dan obesitas sentral. Distribusi lemak pada obesitas perifer terakumulasi di area pinggul dan paha, yang diukur menggunakan indeks massa tubuh (IMT), dimana untuk populasi Asia, seseorang dengan IMT lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup> dikatakan obesitas. Obesitas sentral memiliki distribusi lemak pada regio abdominal, yang diukur dengan lingkar pinggang, dimana dikatakan obesitas sentral bila pada pria  $\geq$  80 cm,  $\geq$  90 cm pada wanita. Selain itu, ada pula metode pengukuran menggunakan aspek yang berbeda dari obesitas, contohnya pengukuran perkiraan adipositas total pada pemeriksaan persentase lemak tubuh menggunakan *Bioimpedance Analysis* (BIA), dimana dikatakan lemak berlebih bila persentase lemak tubuh untuk pria

>25%, dan wanita >30%. Metode-metode ini semua memberikan hasil yang berbeda dalam memprediksi morbiditas dan mortalitas.<sup>3,4,5</sup>

Obesitas menjadi perhatian saat ini, sebab dalam tiga dekade terakhir, obesitas telah meningkat secara global. Berdasarkan data WHO tahun 2016, terdapat lebih dari 1.9 miliar orang dewasa berusia lebih dari 18 tahun memiliki berat badan berlebih, dan 650 juta orang diantaranya merupakan obesitas. Prevalensi obesitas di wilayah Asia Tenggara pada tahun 2019, menempatkan Indonesia di posisi keempat (6.9%). Sedangkan berdasarkan data Riskesdas 2018 di Indonesia, prevalensi obesitas berusia diatas 18 tahun terus meningkat. Dari 10.5% (2007) menjadi 14.8% (2013), lalu menjadi 21.8% pada tahun 2018. Peningkatan ini kemungkinan diakibatkan urbanisasi yang tidak terkontrol, dan adanya perubahan pola makan, dimana berubah dari makanan tradisional menjadi diet *westernized*. Peningkatan berat badan, juga dapat disebabkan faktor kurangnya aktifitas, perubahan gaya hidup, dan juga faktor genetik<sup>6,7,8</sup>

Obesitas sentral telah diketahui lebih rentan terjadi berbagai penyakit terkait obesitas, dibandingkan obesitas perifer, dan dihubungkan kuat dengan dislipidemia aterogenik. Peningkatan jaringan adiposa visceral dan jaringan adiposa subkutan torso bagian atas, berhubungan dengan kadar trigliserida yang lebih tinggi, dan kadar kolestrol HDL yang lebih rendah. Hipertrigliseridemia bersama dengan kadar kolestrol HDL (*high-density-lipoprotein*) rendah, merupakan fraksi lipid yang sering dijumpai pada kelompok obesitas, dimana prevalensinya mencapai 30% dan 37% secara berurutan.<sup>9,10</sup>

Resistensi insulin merupakan penghubung antara obesitas dengan dislipidemia terkait obesitas. Hal ini terjadi akibat perubahan struktural dan fungsional pada adiposit, yang membuatnya menjadi resisten terhadap insulin. Keadaan ini mengakibatkan peningkatan lipolisis dan peningkatan pelepasan *free fatty acids* (FFAs) ke dalam sirkulasi, yang kemudian menyebabkan peningkatan produksi VLDL (*very low-density lipoprotein*) yang nantinya berkontribusi terhadap produksi *small dense* LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL, dimana secara substansial mempengaruhi perkembangan aterosklerosis. Sehingga obesitas telah ditetapkan sebagai salah satu faktor resiko penyakit kardiovaskular, yang berkontribusi langsung dan *independent* terhadap kejadian penyakit kardiovaskular.

11,12

Oleh karena pentingnya untuk mendeteksi obesitas sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular, sehingga diperlukan metode pemeriksaan pengukuran obesitas yang dapat diandalkan dan lebih sensitif terutama dalam mendeteksi gangguan metabolisme lipid tersebut. Berbagai penelitian sebelumnya telah melaporkan hubungan dari berbagai metode pengukuran obesitas dengan kadar fraksi lipid, dan juga melaporkan hasil yang bervariasi ketika membandingkan metode-metode tersebut. Menurut Yang Z dkk, melaporkan bahwa obesitas yang ditandai dengan peningkatan IMT lebih baik dalam mengidentifikasi dislipidemia dibandingkan pengukuran antropometri lainnya. Sedangkan dalam penelitian oleh Brenner D dkk melaporkan bahwa obesitas sentral yang diukur dengan LP lebih baik daripada pengukuran IMT dalam memprediksi kadar lipid pada populasi dewasa muda.<sup>13,14,15,16</sup>

Saat ini, dengan adanya pengukuran perkiraan total massa lemak secara kuantitatif dengan menggunakan *Bioimpedance Analysis* (BIA), memberikan hasil yang juga bervariasi. Penelitian oleh Kobayashi dkk melaporkan bahwa perubahan persentase lemak tubuh dengan BIA lebih superior daripada IMT dalam memprediksi perubahan lipid serum, kecuali kolesterol HDL. Akan tetapi, Zhang Z dkk melaporkan dalam penelitiannya tidak dapat menemukan superioritas pengukuran lemak langsung menggunakan BIA dalam memprediksi gangguan lipid.<sup>17,18</sup>

Oleh karena masih ada perbedaan hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya, maka penelitian menganalisis risiko kejadian dislipidemia pada populasi obesitas yang diukur dengan berbagai metode pengukuran obesitas, masih sangat relevan untuk diteliti lebih lanjut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu:

1. Bagaimana risiko kejadian dislipidemia pada kelompok obesitas berdasarkan IMT?
2. Bagaimana risiko kejadian dislipidemia pada kelompok obesitas berdasarkan persentase lemak tubuh?
3. Bagaimana risiko kejadian dislipidemia pada kelompok obesitas berdasarkan lingkar pinggang?

4. Metode pengukuran mana yang lebih superior dalam memprediksi risiko kejadian dislipidemia?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### Tujuan Umum:

Untuk mengetahui risiko kejadian dislipidemia pada kelompok obesitas yang diukur dengan berbagai metode pengukuran pada populasi dewasa muda non diabetes.

#### Tujuan Khusus:

1. Mengetahui distribusi profil lipid pada kelompok obesitas yang diukur dengan IMT, persentase lemak tubuh, dan lingkar pinggang.
2. Menganalisa risiko kejadian dislipidemia yang didasarkan pada setiap fraksi lipid, pada kelompok obesitas berdasarkan indeks massa tubuh
3. Menganalisa risiko kejadian dislipidemia yang didasarkan pada setiap fraksi lipid, pada kelompok obesitas berdasarkan persentase lemak tubuh
4. Menganalisa risiko kejadian dislipidemia yang didasarkan pada setiap fraksi lipid, pada kelompok obesitas berdasarkan lingkar pinggang
5. Mengetahui pengukuran obesitas mana yang lebih superior dalam memprediksi risiko kejadian dislipidemia

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai bagaimana risiko kejadian dislipidemia pada kelompok obesitas yang diukur dengan berbagai metode pengukuran obesitas pada populasi dewasa muda non diabetes
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan tidak langsung mengenai metode pengukuran obesitas yang paling sensitif dalam memprediksi suatu resiko kejadian gangguan lipid pada populasi non diabetes

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Obesitas**

Obesitas ditandai dengan peningkatan berat badan, sebagai respon dari nutrisi berlebihan (*overnutrition*), dan penurunan dari pengeluaran energi (*expenditure*). Berdasarkan WHO, berat badan berlebih dan obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang abnormal dan berlebihan, yang menimbulkan resiko kesehatan, yang ditentukan dengan indeks massa tubuh (IMT), yaitu berat badan seseorang (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badannya (dalam meter). Indikator status nutrisi berdasarkan *World Health Organization* untuk populasi Asia, terbagi menjadi empat, dimana berat badan kurang (*underweight*) bila indeks massa tubuh (IMT)  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ , berat badan normal bila IMT antara  $18.5 - 22.9 \text{ kg/m}^2$ , berat badan berlebih (*overweight*) bila  $\text{IMT} \geq 23 \text{ kg/m}^2$ , dan obesitas bila  $\text{IMT} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ .<sup>2,8,19</sup>

Alasan utama mengapa orang bertambah berat badannya adalah perubahan gaya hidup akibat perkembangan teknologi. Alasan lainnya adalah karena konsumsi kalori berlebihan yang meningkat. Saat ini, masyarakat sudah terbiasa untuk mengkonsumsi kalori berlebih dari kebutuhan tubuh mereka. Selain itu, kebiasaan salah berupa makan sebelum makan utama juga meningkat seiring waktu. Sebagai tambahan, adanya faktor genetik yang terlibat dalam patologi ini.<sup>7,20,21</sup>

### **2.1.1 Faktor sosiodemografik**

Dari literatur yang berbeda, mengidentifikasi faktor sosiodemografik yang berkaitan erat adalah penambahan usia, status pernikahan, indeks kekayaan yang rendah, pemukiman perkotaan, perempuan, akses yang mudah terhadap makanan cepat saji dan makanan padat energi, pergantian usaha agrobisnis menjadi ritel makanan, tingkat edukasi yang tinggi, dan kehamilan. Penyebab obesitas lainnya yang kebanyakan terjadi di negara berkembang adalah bahwa kekurangan gizi di awal kehidupan menyebabkan obesitas di kemudian hari dan gangguan metabolisme. Korelasi antara masa kanak-kanak gizi buruk dan perkembangan obesitas di kemudian hari masih tidak diketahui, tetapi dipikirkan adanya perbaikan di tingkat sosial ekonomi, dan standar hidup dan paparan lingkungan yang obesitas di luar, mengarah untuk menjadi obesitas.<sup>7,20</sup>

### **2.1.2 Faktor perilaku**

Kebiasaan makan merupakan faktor utama penentu kesehatan kita, begitu juga pada obesitas. Secara ilmiah, mengkonsumsi makanan padat energi, seperti kembang gula, makanan manis, minuman ringan, dan alkohol sangat berkorelasi dengan obesitas dan penyakit kronik. Makan makanan ringan pada malam hari juga menginduksi obesitas. Sedangkan makan sarapan dan buah-buahan mengurangi terjadinya obesitas. Selanjutnya, lingkungan toko makanan, dan lingkungan penjual makan di sekitar sekolah, mengekspos anak usia sekolah untuk mengalami obesitas.<sup>20,21,19</sup>



Banyak studi literatur secara ekstensif mengidentifikasi hal seperti latihan fisik yang tidak teratur atau ketidakaktifan fisik, seperti menonton televisi, durasi tidur pendek, stres, lingkungan yang obesogenik (urbanisasi, dan industrialisasi), merokok, dan sering menggunakan taksi sebagai transportasi. Kebanyakan ahli juga menyimpulkan bahwa variasi hormonal mungkin menjadi penyebabnya. Selama stres, kadar kortisol meningkat yang merupakan penyebab berlebihnya produksi lemak perut dengan meningkatkan nafsu makan dan asupan harian.<sup>21,22,23</sup>

### **2.1.3 Faktor genetik**

Bukti mengungkapkan bahwa riwayat keluarga dengan obesitas, dan gen yang diatur dengan genetik, adalah faktor risiko terhadap obesitas. *Genome-wide association studies* (GWAS) mengidentifikasi ada lebih dari 250 gen yang berhubungan dengan obesitas. Gen yang berhubungan dengan *fat mass* dan *obesity* (FTO) menunjukkan peran penting terhadap perkembangan obesitas dan diabetes mellitus tipe 2.<sup>20,23</sup>

## **2.2 Metode Pengukuran Obesitas**

Berat badan pada orang dewasa, bervariasi tergantung dari jenis kelamin, tinggi badan, dan umur. Ada banyak metode pengukuran yang bisa digunakan. Setiap metode memiliki kelebihan dan kekurangan, dan kesesuaian serta akseptabilitas ilmiah setiap metode akan bergantung pada situasi. Metode

pengukuran sering mengukur aspek yang berbeda dari obesitas, contohnya adipositas total maupun regional. Metode-metode itu juga mengeluarkan hasil yang berbeda dalam memprediksi morbiditas dan mortalitas.<sup>24,21</sup>

### **2.2.1 Antropometri**

Pengukuran antropometri seperti IMT, lingkar pinggang (LP), *waist-hip-ratio* (WHR), dan persentase lemak tubuh, secara luas telah diterima sebagai pengukuran tidak langsung. Indeks massa tubuh (BMI), secara tradisional telah digunakan untuk mengidentifikasi individu yang kemungkinan memiliki berat badan berlebih dan obese.

#### **2.2.1.1 Indeks massa tubuh**

Indeks massa tubuh dihitung dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan tinggi badan (dalam meter). Pada umumnya, nilai yang tinggi mengindikasikan lemak tubuh yang berlebih, dan secara konsisten berhubungan dengan peningkatan risiko kesehatan dan mortalitas. Sedangkan, pada masa otot yang besar, seperti pada atlet yang terlatih, dapat meningkatkan IMT sampai 30 kg/m<sup>2</sup>, tapi jarang diatas 32 kg/m<sup>2</sup>. Kategori IMT dan *cut-offs* digunakan secara umum pada panduan tatalaksana pasien. Referensi rentang IMT mengansumsikan kesehatan dalam aspek lainnya, berat badan sehat mungkin lebih rendah bila ada pengecilan otot besar.<sup>21,22</sup>

Akan tetapi, pengukuran tidak langsung seperti IMT, gagal untuk membedakan lemak, otot atau tulang, dan lebih rentan terjadi misklasifikasi, terutama diantara subyek yang berotot. Bergantung hanya kepada IMT, dapat terjadi misklasifikasi pada mereka yang memiliki lemak berlebih, tetapi memiliki IMT cenderung normal. Kelompok individu dengan “*metabolically obese but normal weight*” ini, memiliki risiko yang sama dengan mereka yang dikategorikan sebagai obese berdasarkan IMT dan persentase lemak tubuh. IMT juga mengabaikan distribusi lemak, dimana merupakan faktor penting pada risiko penyakit. Distribusi lemak tipe android (seperti lemak abdominal, sentral, viseral, dan tubuh bagian atas) menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus tipe 2. Sementara distribusi lemak tipe ginoid (pinggu besar, dan lingkaran paha), tidak memperlihatkan efek yang sama.<sup>22,25</sup>

Nilai *cut-off* untuk mengklasifikasi subyek menjadi grup risiko yang berbeda patut dicermati. Telah ditunjukkan bahwa diantara populasi tertentu (keturunan Asia), risiko kardiovaskular meningkat pada IMT rendah. Sementara beberapa penelitian menyarankan menggunakan nilai *cut-off* internasional, beberapa juga menyarankan bila tersedia *cut-off* sesuai etnis, akan lebih bermanfaat.<sup>22,25</sup>

### **2.2.1.2 Lingkar pinggang**

Lingkar pinggang dikembangkan awalnya sebagai pengukuran yang lebih mudah, dan berpotensi sebagai indikator risiko kesehatan yang lebih baik daripada

IMT. Lingkar pinggang (LP) setidaknya merupakan indikator dari lemak total tubuh daripada IMT atau *skinfold thickness*, dan juga merupakan prediktor antropometrik terbaik untuk lemak viseral. Orang dengan peningkatan lemak disekitar abdomen, atau pengecilan kelompok otot besar, atau keduanya, relatif memiliki lingkar pinggang yang lebih besar dibanding dengan pinggul (*waist to hip ratio/WHR*). LP sendiri, memberikan prediksi yang lebih baik terhadap lemak viseral dan lemak total, dan risiko penyakit daripada WHR. LP berhubungan minimal dengan tinggi badan, sehingga koreksi terhadap tinggi badan (seperti pada WHR), tidak mempengaruhi hubungan antara lemak intra-abdominal dengan kesehatan yang buruk.<sup>21,22</sup>

Orang dengan lingkar pinggang yang besar, memiliki resiko kesehatan yang buruk lebih banyak, termasuk sindrom metabolik (seperti diabetes, hipertensi, dan dislipidemia), begitupula kualitas hidup yang buruk. Risiko ini juga meningkat pada orang dengan IMT normal, tetapi memiliki lingkar pinggang besar. Akan tetapi, Agarwal dkk, menemukan perbedaan signifikan pada pengukuran LP bervariasi pada anatomi, fase respirasi, dan waktu sejak makan terakhir. Mengabaikan detail ini, dapat menyebabkan peningkatan kesalahan pengukuran, dan langkah untuk mengontrolnya sebaiknya diketahui secara publik. Nilai *cut off* dari LP berhubungan dengan peningkatan risiko kesehatan belum sepenuhnya ditentukan untuk setiap grup etnis yang berbeda, walaupun kelompok Afrika dan Asia jelas memiliki risiko penyakit jantung koroner lebih tinggi daripada *Euripoid* pada nilai *cut-off* yang sama.<sup>22,25</sup>

### 2.2.2 Bioimpedance Analysis

*Bodyimpedance analysis* merupakan metode pengukuran komposisi tubuh noninvasif yang relatif sederhana, cepat, dapat diandalkan, dan mudah untuk dilakukan, dan sudah luas digunakan. Tubuh manusia bisa dimodelkan seperti sirkuit elektrik, yang terdiri dari dua cabang paralel: satu cabang sebagai *resistor*, dan yang lainnya terhubung seri antara *resistor* dan kapasitor. Itu sebabnya, komposisi tubuh (terutama air dan massa lemak) dapat diperiksa dengan metode *bioimpedance*. Karena konduktansi terutama ditentukan dengan jumlah air, yang hanya ada di massa bebas lemak, *bioimpedance analysis* (BIA) memungkinkan perhitungan massa bebas lemak dan persentase lemak tubuh. BIA menentukan resistansi terhadap aliran arus saat melewati tubuh, dan memberikan perkiraan air tubuh yang lemak tubuh dihitung menggunakan persamaan yang dipilih. Konduktansi kecil arus bolak-balik melalui tubuh diukur dengan metode ini. Pemeriksaan BIA ini dapat menutupi kelemahan beberapa pemeriksaan obyektif antropometri.<sup>26,27,28</sup>

Sebuah studi sebelumnya mengkonfirmasi validitas *biompedance analysis* dalam memperkirakan persentase lemak tubuh dibandingkan dengan *dual-energy X-ray absorptiometry*. DXA merupakan metode yang valid untuk membantu studi tentang obesitas. Namun, radiasi yang dipancarkan selama pengukuran DXA telah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya. Walaupun dosis radiasi efektif DXA termasuk yang terendah dari pemeriksaan sinar-X medis yang umum digunakan dan lebih rendah dari sinar-X dada standar. Oleh karena itu, DXA sesuai untuk pengobatan pasien klinis; Namun, tidak seperti BIA, DXA membatasi studi

epidemiologi dan aplikasi yang luas. BIA adalah prediktor yang baik untuk massa bebas lemak yang diturunkan dari DXA.<sup>26,27</sup>

### **2.3 Lipid dan Lipoprotein**

Lipid merupakan biomolekul yang hanya dapat ditemukan pada makhluk hidup, yang mempunyai fungsi melindungi organ tubuh, membentuk sel, penghasil panas dalam tubuh sebagai sumber asam lemak esensial, pelarut vitamin yang larut dalam lemak. Karena sifatnya yang tidak larut air, lipid membutuhkan bantuan protein untuk dapat diangkut dalam sirkulasi darah yaitu lipoprotein. Lipoprotein merupakan struktur makromolekuler kompleks. Bagian luarnya disusun oleh fosfolipid dan kolesterol bebas. Lapisan terluar mengandung protein yang disebut apolipoprotein, yang memiliki area hidrofobik dan hidrofilik. Sedangkan inti lipid hidrofobik (tidak larut dalam air) mengandung kolesterol ester dan trigliserida. Pada orang dewasa sehat, menelan 50-80 gram lemak harian, yang berkisar 30-50% dari asupan energi harian pada diet yang mana trigliserida merupakan komponen mayor (hingga 90%), sedang yang lainnya terbuat dari fosfolipid, steroid (utamanya kolesterol) dan vitamin larut lemak.<sup>29,30</sup>

Berdasarkan densitasnya, lipoprotein dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran dari besar hingga kecil yaitu, kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL). Sedangkan apolipoprotein yang diatur berdasarkan angka dan huruf, memiliki 4 fungsi penting yang mana dilalui untuk mengatur

lipoprotein. Lipoprotein memiliki fungsi pertama sebagai transportasi trigliserida dari usus (trigliserida eksogen) dan hati (trigliserida endogen) ke jaringan untuk penyimpanan dan perolehan energi, seperti pada jaringan adiposa dan otot rangka. Fungsi kedua untuk mengangkut kolesterol ke jaringan perifer, untuk pembaharuan membran sel dan sintesis vitamin D, hormon steroid, atau asam empedu hepatic. Terakhir, sebagai transportasi balik kolesterol dari jaringan perifer ke hati yang akan dieliminasi oleh empedu di usus, yang merupakan mekanisme homeostatis yang penting.<sup>29,31</sup>

## **2.4 Metabolisme Lipid**

### **2.4.1 Jalur eksogen**

Di usus halus, garam empedu, fosfolipid, kolesterol bebas, asam lemak bebas (*free fatty acids/FFA*), dan monogliserid dikumpul membentuk misel campuran, yang selanjutnya akan terabsorpsi pada mukosa usus. Sebagian kolesterol yang telah diambil oleh enterosit kemudian disebarkan ke dalam retikulum endoplasma, lalu diresterifikasi oleh enzim *acetyl cholesterol acyltransferase-2* (ACT2) yang ada pada sel usus halus. Kolesterol yang sudah teresterifikasi ini, bersama dengan molekul lain (trigliserida, fosfolipid, dan FFA) kemudian dibalut dengan protein yang disebut *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) untuk membentuk lipoprotein pertama yang dinamakan kilomikron, yang berfungsi membawa lipid yang larut dalam tubuh. Kilomikron terdiri dari 90% trigliserida dan 5% kolesterol, juga mengandung beberapa lipoprotein seperti Apo B-100.

Kilomikron kemudian diangkut ke sistem limfatik hingga mencapai sirkulasi sistemik. *Lipoprotein lipase enzyme* (LPL) menghidrolisis hampir seluruh isi trigliserida (sekitar 70%), mengubah kilomikron menjadi partikel kecil bernama kilomikron *remnant*, yang karakteristiknya memiliki Apo E. FFA yang dilepaskan diambil oleh sel otot dan adiposit.<sup>29,30</sup>

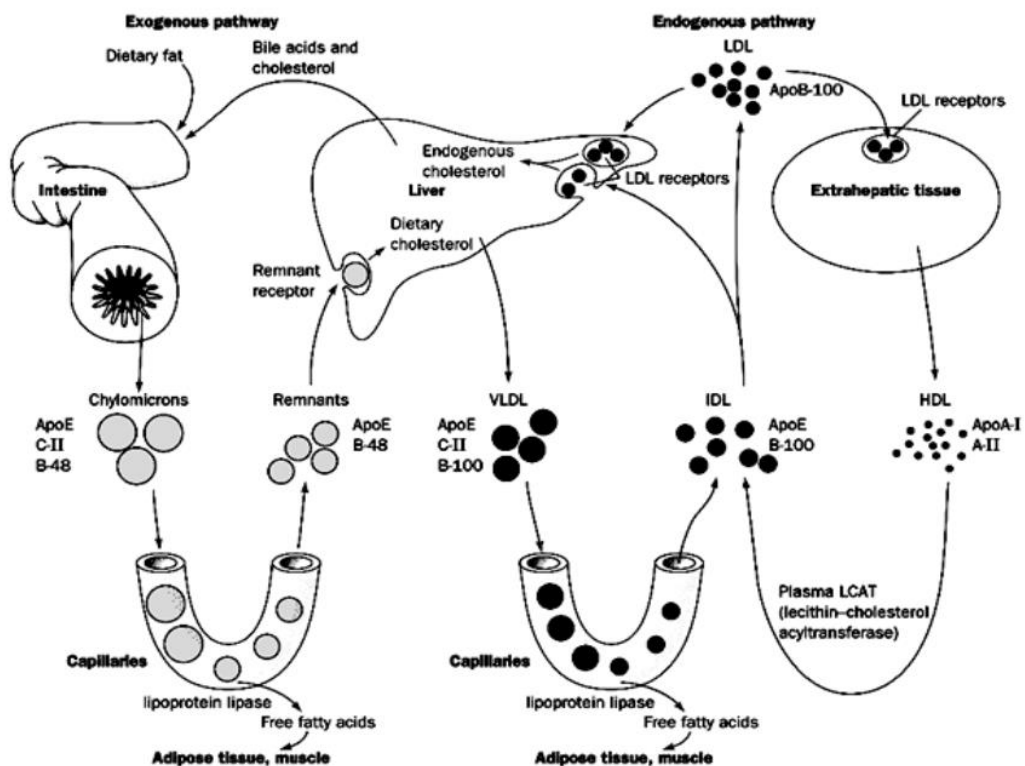
#### **2.4.2 Jalur endogen**

Metabolisme lipid endogen dimulai dengan sintesis VLDL, yang diproduksi oleh retikulum endoplasma di hati, bergabung dengan apolipoprotein dan trigliserida. Proporsi lipid pada lipoprotein ini adalah trigliserida 60% dan kolesterol 20%, dan sisanya adalah fosfolipid. Lipoprotein ini hampir serupa dengan kilomikron, hanya mereka tidak memiliki Apo A-I, dan memiliki bentuk lengkap dari Apo B (Apo B-100). Apo B-100 merupakan protein struktural utama pada VLDL. Isi trigliserida pada VLDL kemudian dihidrolisis oleh enzim LPL, melepaskan FFA yang digunakan sebagai bahan bakar oleh otot atau disimpan di adiposit. Setelah dihidrolisis, VLDL *remnant* yang dinamakan IDL, memiliki trigliserida dan fosfolipid lebih sedikit, tapi kolesterol ester yang banyak. Sebagian partikel IDL akan ditangkap di hati, yang kemudian diinternalisasi dan didegradasi di dalam hepatosit, sementara sebagian lainnya dirubah menjadi LDL melalui proses kompleks yang diintervensi lipase hepatic (*hepatic lipase/HL*). Peran LDL adalah untuk mengangkut dan mengantarkan kolesterol ke sel, termasuk jaringan perifer dan hati.<sup>29,31</sup>



### 2.4.3 Transport balik kolesterol

*High-density lipoprotein* memiliki karakteristik, yaitu memiliki sebagian besar Apo A-I. Sekitar 20% isinya adalah kolesterol, dan 60% adalah fosfolipid, sedangkan trigliserida dalam proporsi yang lebih kecil. Fungsi paling penting HDL adalah untuk mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati, yang akan didaur ulang, digunakan dalam produksi asam empedu, atau dieliminasi di empedu menuju usus. Katabolisme HDL terjadi di hati, ginjal, dan jaringan steroidogenik (kelenjar adrenal, ovarium atau testis). Mengingat kolesterol tidak dapat didegradasi oleh tubuh, transpor balik kolesterol merupakan satu-satunya jalan untuk mengeliminasi kolesterol dari tubuh.<sup>32,33</sup>



Gambar 1. Transpor trigliserida dan kolesterol.<sup>31</sup>

## 2.5 Dislipidemia pada Obesitas

Komorbid metabolik yang paling utama dan sering dari kelebihan lemak tubuh adalah dislipidemia. Obesitas, utamanya obesitas sentral, kemungkinan merupakan penyebab utama dari sindrom metabolik (MetS), dimana termasuk didalamnya resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, sindrom apnea tidur obstruktif, *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), dan dislipidemia, dimana semuanya merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Obesitas akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin, diperantarai oleh adipokines dan *free fatty acids* (FFA). Adipokines seperti resistin, dan *retinol-binding protein 4* menurunkan sensitivitas insulin, dimana leptin dan dan adiponektin memiliki efek yang sebaliknya. Sebagai tambahan, sitokin seperti TNF-a dan IL-6, yang sebenarnya berasal dari makrofag pada jaringan adiposa, juga ikut terlibat.<sup>11,32</sup>

Dislipidemia tipikal pada obesitas, terdiri dari peningkatan trigliserida dan *free fatty acids*, penurunan dan disfungsi kolesterol HDL, dan kolesterol LDL normal atau sedikit meningkat dengan peningkatan *small dense LDL* (sdLDL). Konsentrasi apolipoprotein plasma (apo) B juga sering meningkat, sebagian akibat overproduksi hepatic dari apoB yang mengandung lipoprotein.<sup>33,34,35</sup>

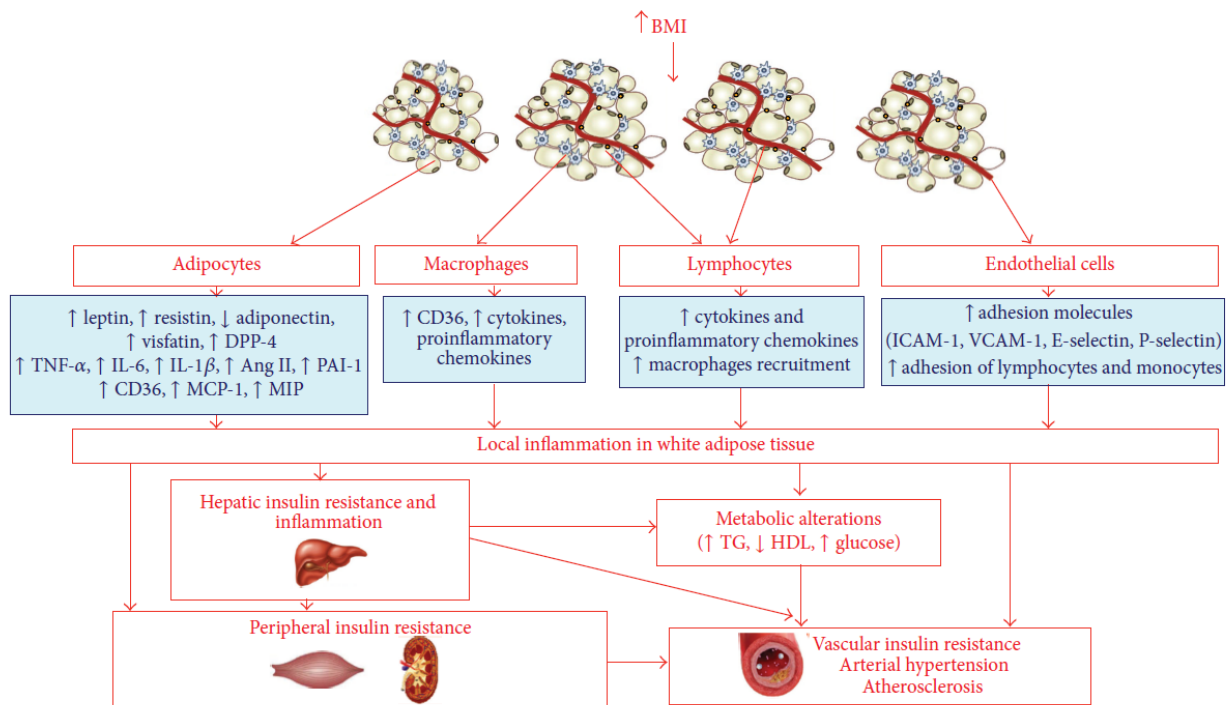
### 2.5.1 Potensi patogenik dari jaringan adiposa

Dari beberapa bukti dari penelitian-penelitian, mengemukakan bahwa resistensi insulin merupakan penghubung antara obesitas dan *obesity-associated*

*metabolic dyslipidemia*. Berdasarkan penelitian dari Magkos dkk, resistensi insulin dan dislipidemia metabolik berhubungan dengan adiposopati. Adiposopati merupakan disfungsi dan perubahan struktur dari jaringan adiposa. Jaringan adiposa adalah suatu endokrin aktif dan organ imun. Diantara hormon adiposa yang berkaitan dengan metabolisme lemak adalah yang bertanggung jawab terhadap penyimpanan trigliserida (TG) dan pelepasan FFA. Adiposit yang mengandung lemak membentuk sebagian besar volume dari jaringan adiposa, dan adiposit umumnya menyusun mayoritas dari isi jaringan adiposa selular. Ketika terjadi hipertrofi dari adiposit, dan jaringan adiposa menjadi terlalu ekspansif, akan menyebabkan disfungsi adiposit dan jaringan endokrin adiposa, dan imunitas, yang akan mendorong terjadinya penyakit metabolik. Abnormalitas ini akan memberikan efek merugikan pada struktur adiposa intraselular, menyebabkan *endoplasmic reticulum stress* dan disfungsi dari mitokondria. Sebagai tambahan dari adiposit, jaringan adiposa juga termasuk jaringan ikat fibrosa, kolagen, sel saraf, pembuluh darah, sel mesenkimal, sel otot polos, sel darah, dan sel imun. Adiposit dan makrofag *adipose tissue-associated*, keduanya memproduksi faktor inflamasi. Makrofag dari jaringan adiposa yang bertanggung jawab terhadap ekskresi dari hampir semua TNF- $\alpha$  jaringan adiposa, dan faktor inflamasi lainnya dalam jumlah yang signifikan.<sup>34,33,35</sup>

Peningkatan lemak tubuh, sering juga meningkatkan sekresi dari adipokin proinflamasi oleh adiposit dan *adipose tissue-associated macrophages*. Efek dari respons peningkatan adiposopatik proinflamasi dan penurunan anti-inflamasi adalah pada onset dan perburukan dari penyakit metabolik, termasuk dislipidemia

dan aterosklerosis. Jaringan adiposa juga dapat memproduksi faktor immunogenik yang secara langsung berkontribusi pada inflamasi (melalui periorgan dan efek perivaskular), dan secara tidak langsung melalui *signalling* ke organ tubuh lain. Seperti contoh, adiposopati berhubungan dengan peningkatan pelepasan IL-6 di jaringan adiposa, menyebabkan peningkatan sekresi hepatic CRP. Peningkatan CRP yang sering ditemukan pada pasien berat badan berlebih berhubungan dengan peningkatan resiko kardiovaskular.<sup>32,33</sup>



Gambar 2. Keadaan pro-inflamasi pada obesitas dan hubungannya dengan komplikasi metabolik dan vaskular. Adiposit, makrofag, limfosit, dan sel endotel dari kapiler yang dekat dengan adiposit, berkontribusi teradap peradangan lokal. Peningkatan akumulasi lipid terjadi di adiposit, memicu stres selular dan aktivasi jalur JNK dan NF- $\kappa$ B, menyebabkan inflamasi lokal di adiposit. Inflamasi dapat melewati vena portal ke hati dan akhirnya ke jaringan perifer lainnya seperti jaringan vaskuar, dimana akan menyebabkan atrosklerosis, hipertensi, dan resistensi inuslin vaskular.<sup>36</sup>

Lebih dari itu, adiposit yang berubah adalah yang resisten terhadap insulin, dimana akan meningkatkan lipolisis dan melepaskan FFA ke sirkulasi. Individu dengan faktor predisposisi genetik dan lingkungan, akan mengganggu adipogenesis

di jaringan adiposa subkutan perifer. Akibat terbatasnya penyimpanan pada depot jaringan adiposa ini, FFA akan meningkat dalam sirkulasi, dan peningkatan pengantaran FFA ke depot lemak lainnya, akan meningkatkan akumulasinya. Seperti peningkatan FFA pada jaringan non adiposa seperti hati, akan berkontribusi terjadinya hepatosteatis (*fatty liver*), yang merupakan indikator gangguan penyimpanan energi pada jaringan adiposa subkutan. Hepatosteatis berhubungan dengan defek proksimal dalam *signalling* insulin dengan penurunan *tyrosine phosphorylation* IRS-1 dan IRS-1 oleh reseptor insulin, yang akhirnya akan mengganggu kemampuan insulin untuk mengaktifasi sintesis glikogen hepatic. Selain itu, peningkatan konsentrasi FFA juga memprovokasi lipotoksisitas, yaitu suatu mekanisme dari *obesity-related insulin resistance* pada jaringan non adiposa.<sup>33,35</sup>

### **2.5.2 Resistensi insulin**

Pada obesitas, inflamasi akan menghambat aktivitas *signalling* insulin pada adiposit dan hepatosit melalui beberapa mekanisme. Peran FFA dalam terjadinya *obesity-related insulin resistance*, merupakan proses kaskade pertama, ketika FFA dilepaskan dari jaringan adiposa. FFA pada adiposit yang hipertrofik akan mengaktifasi *serine-kinases* spesifik, yang akan bertanggung jawab pada fosforilasi dari *insulin receptor substrates* (IRS), dan modifikasi ini akan menurunkan *signalling* dari reseptor insulin. Gangguan dari *signalling* ini akan menurunkan translokasi *glucose transport protein 4* (GLUT 4), dan ekspresi dari

sel permukaan merupakan basis molekular dari penurunan *insulin-stimulated glucose transport*.<sup>33,34,35</sup>

Lemak juga akan mengganggu *insulin-stimulated glucose oxidation* di otot, dan akan meningkatkan oksidasi lemak, yang akan menimbulkan akumulasi metabolit intraselular (seperti *acetyl coenzyme A/ CoA*) yang akan menghambat *pyruvate dehydrogenase*. Hal ini selanjutnya akan mengganggu konsumsi glukosa (contohnya *glucose 6-phosphate*), menghambat hexokinase, dan selanjutnya akan mengganggu pengambilan glukosa.<sup>33,34</sup>

Ada pula suatu bukti yang menyatakan disfungsi mitokondrial berhubungan dengan resistensi insulin terkait usia. Faktor genetik, stres oksidatif, bigenesis mitokondrial, dan proses menua, memberikan efek pada fungsi mitokondrial, menyebabkan resistensi insulin dan berbagai kondisi patologis. Semua perubahan itu menyebabkan penurunan dari oksidasi substrat. Penurunan dari oksidasi bahan bakar energi, terutama lemak, menyebabkan akumulasi lipid, termasuk deposisi dari mediator lipid yang aktif secara metabolik, seperti *diacylglycerol* (DAG), dan *ceramides* (CER). Keduanya telah dibuktikan dapat menghambat *signalling* dari insulin. DAG melalui translokasi dari aktivasi protein kinase C ke plasma membran dan inhibisi reseptor insulin. Sedangkan CER melalui inhibisi dari protein kinase AKT.<sup>32,34,37</sup>

Resistensi insulin pada obesitas juga dikaitkan dengan keadaan hiperinsulinemia, dimana hiperinsulinemia dipikirkan sebagai respon kompensasi untuk mencegah keadaan hiperglikemia ketika jaringan perifer gagal untuk

menerima kelebihan glukosa, akibat kondisi yang diakibatkan oleh obesitas. Di samping itu, bukti klinis dan eksperimental mengindikasikan bahwa hiperinsulinemia dapat mendahului dan mendorong terjadinya obesitas. Akan tetapi kronologi obesitas, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin tidak begitu jelas.<sup>33,38</sup>

### **2.5.3 Perubahan metabolisme lipoprotein**

Pada obesitas, terjadi gangguan proses lipolisis dari lipoprotein kaya trigliserida, yaitu dengan menurunkan aktivitas LPL pada otot rangka dan adanya kompetisi lipolisis antara VLDL dan kilomikron. Adipositas akan menyebabkan hipertrofi dari adiposit yang menyebabkannya menjadi resisten terhadap insulin pada hati dan jaringan perifer, yang mengakibatkan banyak perubahan pada *signalling* intraselular, yang akhirnya akan meningkatkan sekresi dari partikel VLDL kaya TG. Gangguan aksi biologis insulin pada tingkat sel (resistensi insulin) diyakini sebagai defek metabolik utama dalam perkembangan dislipidemia.<sup>35,37</sup>

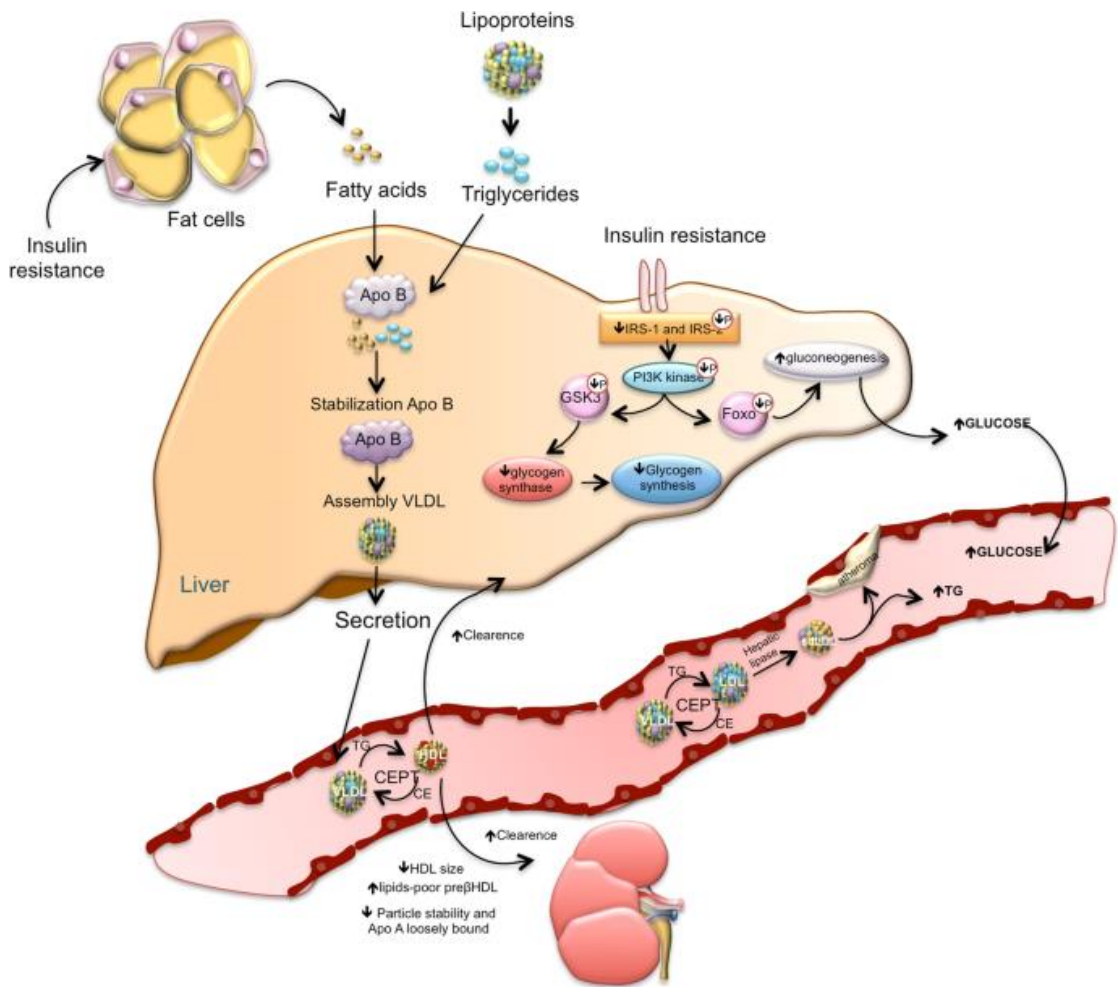
Walaupun demikian, pada lemak subkutan yang berlebihan, tampaknya tidak terlalu berkontribusi pada peningkatan trigliserida, ataupun resiko metabolik. Sebaliknya, pada obesitas viseral, lemak intrabdominal sangat vaskular, dan cepat mengalir langsung menuju vena porta, bahkan kemampuan insulin untuk menekan lipolisis dan *re-esterifikasi* FFA juga berkurang secara signifikan pada adiposit viseral. Sehingga terjadi peningkatan FFA yang bersirkulasi dan aliran FFA. FFA merupakan prekursor dari trigliserid VLDL hepatic. Peningkatan aliran FFA ke hati akan menstimulasi sekresi VLDL. Dengan adanya obesitas viseral dan resistensi

insulin hepatic, insulin gagal menekan pelepasan VLDL kaya trigeliserid secara efektif. Adanya penurunan ambilan hepatic VLDL, IDL, dan LDL, dengan peningkatan waktu tinggal plasma berkontribusi lebih lanjut pada peningkatan akumulasi trigliserida. Namun selanjutnya peningkatan kadar TG dalam VLDL akan dihidrolisasi oleh lipase hati, yang akan menyebabkan terbentuknya partikel LDL yang kecil dan padat dimana akan bersifat aterogenik.<sup>35,37</sup>

Hipertrigliserida pada obesitas, akan menurunkan partikel HDL, dan meningkatkan jumlah *small dense* LDL. Pada hipertrigliserida, partikel HDL menjadi lebih kecil, deplesi dari kolestrol ester, kaya akan trigliserida, dan akan menyebabkan pembersihan yang cepat dari sirkulasi. Ketika partikel HDL secara progresif terjadi lipolisis, partikel ini menjadi tidak stabil secara termodinamik, dan dapat memisahkan apo A-I, yang kemudian apo A-I ini akan berikatan dengan sistem *megalincubilin-amnionless*, dan termetabolisme oleh epitel tubulus proksimal di ginjal, menyebabkan terjadi penurunan dari HDL.<sup>33,35,37</sup>

Insulin juga dapat mentimulasi ekspresi apo A-I, melalui dua *signalling* cascade, satu adalah melalui *ras-raf* yang akan mengaktifkan *mitogen-activated protein kinase*, dan yang satunya adalah dengan aktivasi PKC oleh PI-3K. Ketika hati menjadi resisten terhadap insulin, jalur ini terpengaruh secara merugikan, menyebabkan bekurangnya transkripsi Apo A-I dan sintesis HDL.<sup>34,35,37</sup>



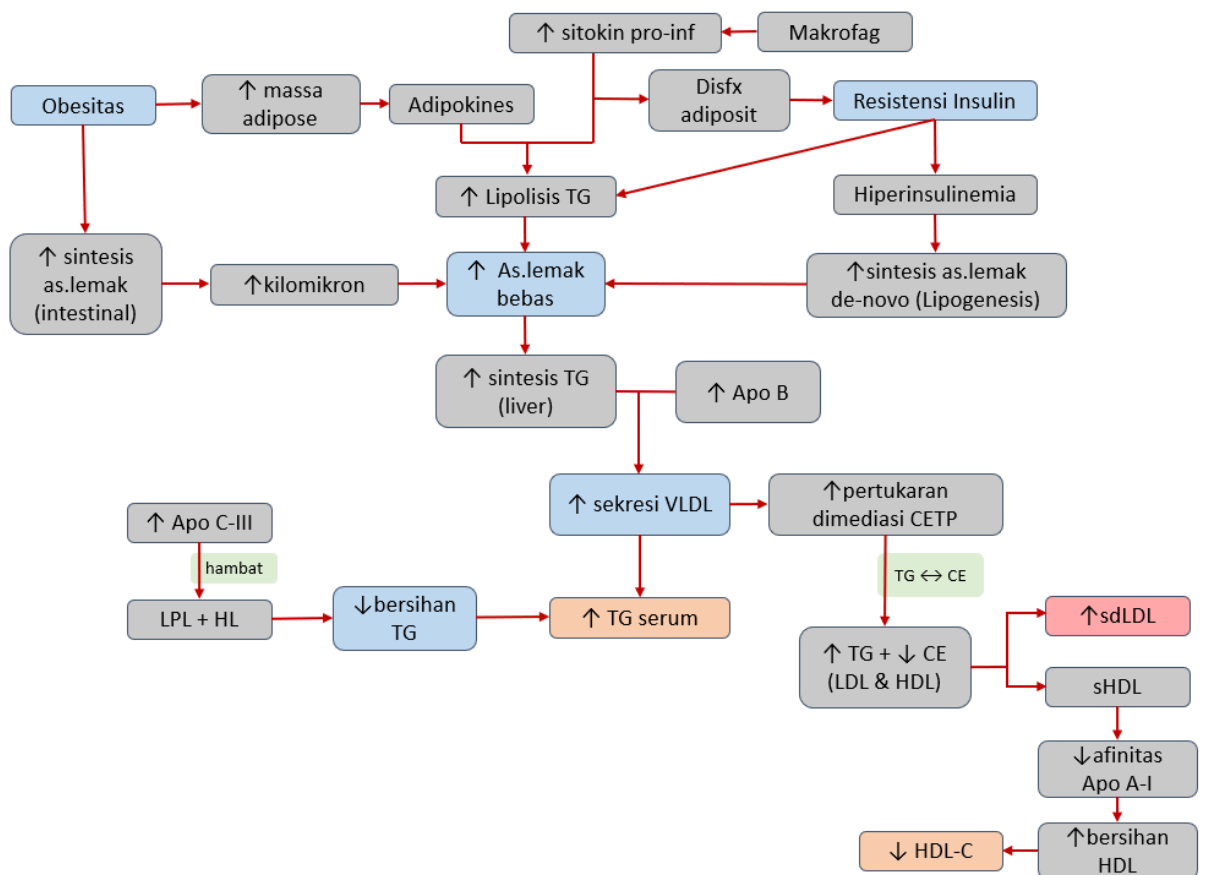


Gambar 3. Model sederhana resistensi insulin. Hilangnya efek supresi insulin terhadap lipolisis pada pada adiposit, meningkatkan *free fatty acids* (FFAs). Peningkatan aliran FFAs ke hati menstimulasi pembentukan dan sekresi VLDL, menyebabkan hipertrigliseridemia. Triglicerida (TG) dalam VLDL kemudian ditransfer ke HDL dan LDL melalui aksi CETP. Proses ini menghasilkan HDL dan LDL yang kaya triglicerida. LDL kaya triglicerida kemudian diubah oleh lipase hepatic menjadi *small dense LDL* (sdLDL) yang aterogenik. Sedangkan HDL yang kaya triglicerida lebih cepat dibersihkan dari sirkulasi oleh ginjal, menyisakan partikel HDL yang lebih sedikit untuk mengambil kolesterol.<sup>39</sup>

## BAB III

### KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

Keterangan: TG= trigliserida; dsfx= disfungsi; LPL= lipoprotein lipase enzyme; HL= Hepatic lipase; VLDL= very-low-density lipoprotein; CETP= cholesteryl ester transfer protein; CE= cholesterol ester; sdLDL= small dense LDL; sHDL= small HDL particle; HDL= high-density-lipoprotein

Tanda khas dislipidemia pada obesitas adalah hipertriglisideremia, yang diakibatkan peningkatan aliran FFAs ke hati. Obesitas menyebabkan sekresi adipokin proinflamasi oleh adiposit, sehingga menyebabkannya resisten terhadap insulin, yang akan meningkatkan lipolisis dan melepaskan FFA ke sirkulasi. Resistensi insulin juga menyebabkan hiperinsulinemia yang memediasi peningkatan sintesis asam lemak de-novo di hati. Terjadi juga peningkatan sintesis asam lemak di usus yang disertai peningkatan sekresi kilomikron, juga menyebabkan peningkatan aliran FFA ke hati. Hal ini kemudian menyebabkan akumulasi trigliserida di hati kemudian terjadi peningkatan sintesis VLDL. LPL di jaringan adiposa terganggu dan berkurang aktivitasnya, sehingga terjadi gangguan pembersihan lipoprotein kaya trigliserida. Hipertrigliserida kemudian menginduksi peningkatan pertukaran kolesterol ester (CE) dengan trigliserida antara VLDL dengan LDL dan HDL oleh CETP. Hal ini menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol HDL dan penurunan kandungan trigliserida didalam LDL. Lipase hati (HL) membersihkan kandungan trigliserida dan fosfolipid dari LDL sehingga terbentuk *small dense LDL*. Partikel HDL menjadi lebih kecil, yang akan cepat dibersihkan dari sirkulasi. Ditambah dengan menurunnya afinitas terhadap Apo A-I, menyebabkan penurunan sintesis HDL.

### **3.2 Hipotesis**

Terdapat perbedaan risiko kejadian dislipidemia yang ditandai dengan fraksi lipid tertentu, pada kelompok obesitas berdasarkan metode pengukuran

obesitas tertentu. Dimana pengukuran obesitas berdasarkan persentase lemak tubuh lebih superior dari IMT dan lingkaran pinggang dalam memprediksi kejadian dislipidemia, yang ditandai dengan peningkatan TG dan penurunan K-HDL.