

TESIS

HUBUNGAN ANTARA NILAI *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)* DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA DEWASA MUDA NON-DIABETES

CORRELATION BETWEEN HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) SCORE AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN NON-DIABETIC YOUNG ADULTS

Disusun dan Diajukan oleh :

MUHAMMAD RAMDHAN HIDAYAT

C015182003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2023

HUBUNGAN ANTARA NILAI *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA DEWASA MUDA NON-DIABETES

CORRELATION BETWEEN HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) SCORE AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN NON-DIABETIC YOUNG ADULTS

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan oleh :

MUHAMMAD RAMDHAN HIDAYAT

C015182003

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN**

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA HOMEOSTATIC MODEL ASSESMENT OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA DEWASA MUDA NON-DIABETES

CORRELATION BETWEEN HOMEOSTATIC MODEL OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) WITH GLOMERULAR FILTRATION RATE IN NON-DIABETIC YOUNG ADULTS

Disusun dan diajukan oleh :

MUH.RAMDHAN HIDAYAT

Nomor Pokok : C015182003

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 14 Juni 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing pendamping



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



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

Ketua Program Studi Spesialis

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 di bawah ini :

Nama : dr. Muhammad Ramdhan Hidayat

NIM : C015182003

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Hubungan antara Nilai *HOMA-IR* dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada Dewasa Muda Non Diabetes” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak 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, 13 Juni 2023

Yang Menyatakan,



dr. Muhammad Ramdhan Hidayat

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. Dwia A. Tina Pulubuhu, M. A** dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Mantan Rektor dan Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp. PD, K-GH, Sp. GK, FINASIM**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Tiada ucapan yang bisa saya haturkan selain terima kasih dan selipan setiap doa yang senantiasa saya panjatkan kepada beliau dan keluarga, selaku pembimbing akademik, pembimbing karya akhir, guru dan orang tua saya yang telah senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasihat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu pelaksanaan pendidikan saya selama ini dan selalu memberikan jalan keluar disaat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

3. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K), M.MED.ED**, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp. An, K-MN** dan **dr. Ulang Bahrin, Sp. PK (K), Ph.D**, Koordinator dan mantan koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**. Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena selama ini telah menjadi guru dan orang tua yang sangat kami hormati dan banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian karya akhir ini.
6. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Tiada ucapan yang bisa saya haturkan selain terimakasih dan selipan setiap doa yang senantiasa saya panjatkan kepada beliau dan keluarga karena telah senantiasa menjadi sosok guru, orang tua yang telah memberikan ilmu yang sangat banyak, serta nasihat dan petunjuk bagaimana menjadi seorang dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, cerdas, dan berkompeten. Beliau selaku pembimbing utama karya akhir selalu memotivasi, mengarahkan, dan membantu saya dalam perencanaan, pembuatan, dan penyempurnaan karya akhir ini.

7. **Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, K-P, 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.
8. **Dr. dr. Hasyim Kasim, SpPD, K-GH**, mantan 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.
9. **Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, SpPD-KHOM** selaku sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, K-P, Sp.P(K)**, dan **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**.
12. **Dr. dr. Femi Syahrani, Sp. PD, K-R, Dr. dr. Idar Mappangara, Sp. PD, Sp. JP(K), Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH**, selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas saya
13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para guru dan orang tua kami, tidak mungkin bagi

saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit
Dalam

14. 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, dan RSUD Weda Halmahera Tengah, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Ibu Fira, Kak Yayuk, Kak Hari, dan Pak Razak.**
16. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr. Florean, dr. Yusuf Haz, dr. Juslan, dr Purnamasari, dr. Janur, dr. Rara, dr. Getsa, dr. Takwin, dr. Nova, dr. Achwana, dan dr. Irfana.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis
17. Kepada teman-teman seperjuangan di BOARD 46. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusinya selama persiapan ujian. Kepada **dr. A. Purnamasari, dr. Florean, dr. A. Purnama Sari, dr. Juslan, dr. Yusuf Haz, dr. Resti, dr. Nurfathanah, dr. Erza, dr. Henny, dr. Jumiati, dr. Nur Fatma, dr. Restu, dr. Jimmi, dr. Faizal, dr. Yusuf Irianto, dr. Sheila, dr. Rizky Nur Harun, dan dr. Sudarman,** terima kasih atas segala bentuk kebersamaan dan dukungannya.
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. **dr. Abdul Mubdi Ardiansar, Sp. PD** atas bantuan dan kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.

20. **dr. Rina Budiarti, Sp. PD, dr. Resha Dermawansyah, Sp. PD, dr. Ronald Ariyanto, Sp. PD** yang telah menjadi sahabat dan banyak memberikan arahan serta pencerahan baik akademik maupun non-akademik selama proses Pendidikan spesialis saya
21. **dr. Dicky Rahmat Setiawan, dr. Suryanti Listin, dr. Arief Kamil, dr. Khaerunnisa Darwin, dr. Farina, dr. Putri Nila Kandi, dr. Lisna Rosalia, dr. Rismawati** yang telah berjuang bersama sejak awal kuliah di kedokteran hingga sama sama mengambil program spesialis ilmu penyakit dalam.
22. Para teman teman senior dan junior saya di PPDS yang selalu membantu, memberi dukungan dan semangat serta mengajarkan etika dalam menjalani masa studi saya: dr. Safitri Ammarie, Sp.PD, dr. Fransiscus Wabia, Sp. PD, dr. Muh. Junaedi Sp.PD, dr. Ika Hidayani, Sp. PD, dr. Noverio Tarukallo, Sp. PD, dr. Jayadi, Sp. PD, dr. Yuliannisa, Sp. PD, dr. Suriana Dwi Sartika, Sp.PD, dr. Tenri Ampa, Sp. PD, dr. Amaliah, Sp. PD, dr. Dewi Resnawita, dr. Marzuki, Sp. PD, dr. Asyura Abdullah, Sp. PD, dr. Rizky Nur Harun, Sp. PD, dr. Moh. Rifal, Sp. PD, dr. Febrian Juventianto, dr. Andi Nadya Febriama, dr. Sheila Nurul Najmi, Sp. PD, dr. Erzamtya O. M. Zahir, dr. Nurfathanah, dr. Nurfatma, dr Resti Anjelina Waji, dr. Vandi Dwi Putra, dr. Moh. Khalif Ranroe, dr Jimmi D. Putra, dr. Faizal Awaluddin, dr. Muh. Yusuf Irianto, dr. Restu Olymviana, Sp. PD, dr. Jumiati Satrul, Sp. PD, dr. Henny Stephanie, Sp. PD, dr. Erwin Chlecia Item, Sp. PD, dr. Ivo Ariandi, Sp. PD, dr. Adeh Mahardika, Sp. PD, dr. Reza Primaguna, dr. Winnie Pratiwi Achmad, dr Fransiska, dr. Vindy Nugraha, dr. Marwan Febrian, dr. Indra Darmawan, dr. Endang Murtini, dr. Andi Renny Amita, dr. Fidelia Elvira, dr. Edwinda Desy Ratu, dr. Wulan, dr. Andika Sulaiman, Sp. PD, dr. Fausan Adhiyatma Umar, Sp. PD, dr. Husein, Sp. PD, dr. Akbar, Sp. PD, dr. Akiko S. Tahir, Sp. PD, dr Suardi, Sp. PD, dr. Zulfitriah, dr. Rizqulloh, dr. Widya Inarah, dr. Arfandy Ramadhan, dr. Satria, dr. Rido, dr. Gilang, dr. Ika Saputri, dr. Ainun, dr. Nurul

Fadhillah, dr. Idham Shadiq, dr. Rifai Pandin, dr. A. Arny Megawaty, dan dr. Ardan Miraz, Sp. PD. Terimakasih banyak atas semua ketulusan kalian.

23. Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

24. Kepada seluruh pasien, terima kasih telah atas seluruh ilmu dan pengalaman yang telah diberikan selama proses pendidikan ini. Tanpa keluh kesah kalian saya tidak akan bisa seperti sekarang.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan terimakasih dan syukur saya kepada istri saya dr. Shafira Ridha Khaerati, 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 anak kita (Alesha Nahla Shakira, Aghnia Nayyara Shakila), ayah sayang kalian.

Pada saat yang berbahagia ini juga tidak lupa saya menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya yang sangat saya cintai: Abdul Karim dan Nur Ina, yang telah memberikan limpahan kasih sayang, nasihat, dukungan serta doanya disetiap langkah saya selama ini sehingga membuat saya bersemangat untuk menyelesaikan pendidikan ini. Kepada kedua mertua saya Osman Nagga dan Sitti Bulkis, terimakasih atas dukungan, pengertian, dan doanya selama menjalani proses Pendidikan. Terimakasih juga kepada saudara kandung saya yang saya sayangi, Muh. Subhan Anugrah dan Nur Ilmi Rahmiati atas doa, motivasi, dan semangat selama saya mengikuti pendidikan ini, serta seluruh **keluarga besar** atas bantuan dan dukungan doa agar ilmu saya dapat bermanfaat dan berkah untuk banyak orang.

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

Makassar, Juni 2023

Muhammad Ramdhan Hidayat

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| SAMPUL TESIS | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI..... | x |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR SINGKATAN | xv |
| ABSTRAK | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1. Latar Belakang Masalah..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 5 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1. Insulin dan Resistensi Insulin..... | 5 |
| 2.2. Etiologi Resistensi Insulin..... | 7 |
| 2.3. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)..... | 8 |
| 2.4. Resistensi Insulin Dan Laju Filtrasi Glomerulus | 9 |

BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS

| | |
|--------------------------------|----|
| 3.1. Kerangka Teori..... | 16 |
| 3.2. Variabel penelitian | 17 |
| 3.3. Hipotesis..... | 17 |

BAB IV METODE PENELITIAN

| | |
|--|----|
| 4.1. Desain Penelitian | 18 |
| 4.2. Waktu dan Tempat Penelitian | 18 |
| 4.3. Populasi dan Sampel Penelitian | 18 |
| 4.4. Perkiraan Besaran Sampel Penelitian..... | 18 |
| 4.5. Metode Pengumpulan Sampel Penelitian..... | 19 |
| 4.6. Alat dan Bahan Penelitian..... | 19 |
| 4.7. Prosedur Penelitian | 20 |
| 4.8. Definisi Operasional | 21 |
| 4.9. Analisis Data | 24 |
| 4.10. Izin dan Etik Penelitian | 25 |
| 4.11. Alur Penelitian | 26 |

BAB V HASIL PENELITIAN

| | |
|---|----|
| 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian..... | 27 |
| 5.2. Hubungan antara HOMA-IR dengan laju filtrasi glomerulus pada populasi dewasa muda non-diabetes | 29 |
| 5.3. Hubungan antara HOMA-IR dengan laju filtrasi glomerulus pada kelompok laju filtrasi glomerulus | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 5.4. Hubungan variabel perancu indeks massa tubuh (IMT) terhadap laju filtrasi glomerulus (LFG)..... | 31 |
| BAB VI PEMBAHASAN | |
| 6.1. Karakteristik Subjek Penelitian | 32 |
| 6.2. Hubungan antara HOMA-IR dengan laju filtrasi glomerulus pada populasi dewasa muda non-diabetes..... | 32 |
| 6.3. Hubungan antara HOMA-IR dengan laju filtrasi glomerulus pada kelompok laju filtrasi glomerulus | 33 |
| 6.4. Analisis Hubungan variabel perancu indeks massa tubuh (IMT) terhadap laju filtrasi glomerulus (LFG)..... | 34 |
| BAB VII PENUTUP | |
| 7.1. Ringkasan..... | 36 |
| 7.2. Simpulan | 36 |
| 7.3. Saran..... | 36 |
| DAFTAR PUSTAKA | 38 |

DAFTAR TABEL

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabel 1. | Karakteristik Subjek Penelitian | 28 |
| Tabel 2. | Sebaran data menurut kelompok | 29 |
| Tabel 3. | Hubungan antara kelompok tertil HOMA-IR dengan LFG pada subjek penelitian | 29 |
| Tabel 4. | Hubungan antara kelompok tertil HOMA-IR dengan kelompok Laju Filtrasi Glomerulus..... | 31 |

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1.** Grafik hubungan antara HOMA-IR dengan LFG pada subjek penelitian..... 28
- Gambar 2.** Grafik hubungan antara IMT dengan LFG..... 31

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------------|---|
| BB | : berat badan |
| CKD-EPI | : <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| DNL | : <i>de novo lipogenesis</i> |
| FFA | : <i>free fatty acid</i> |
| GDP | : glukosa darah puasa |
| HOMA-IR | : <i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i> |
| IMT | : indeks massa tubuh |
| LFG | : laju filtrasi glomerulus |
| PGK | : penyakit ginjal kronis |
| RI | : resistensi insulin |
| TNF α | : <i>tumor necrosis factor α</i> |
| UACR | : <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i> |

ABSTRAK

Muhammad Ramdhan Hidayat : Hubungan Antara *Homeostatic Model of Insulin Resistance* (HOMA-IR) dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada Dewasa Muda Non-Diabetes (Supervised by Andi Makbul Aman dan Haerani Rasyid)

Latar belakang: Resistensi Insulin terjadi beberapa dekade sebelum timbulnya penyakit diabetes mellitus dan kardiovaskuler lainnya. Kondisi ini sering terkait dengan kelebihan berat badan dan diabetes tipe 2, serta menjadi faktor risiko utama terjadinya berbagai penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, dan gagal ginjal. Salah satu parameter untuk mengevaluasi resistensi insulin adalah HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) yang dapat dihitung dari kadar insulin dan glukosa darah puasa (GDP). Gangguan pada laju filtrasi glomerulus (LFG) dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan meningkatkan risiko gagal ginjal. Resistensi insulin muncul pada tahap yang sangat awal dari penyakit ginjal kronis (PGK) dan terlihat jelas ketika LFG berada dalam kisaran normal.

Tujuan: Menilai hubungan antara HOMA-IR dengan LFG pada dewasa muda non-diabetes

Subjek dan Metode: Penelitian potong lintang yang melibatkan 98 subjek dewasa muda non-diabetes. Resistensi Insulin diukur dengan HOMA-IR melalui perhitungan dengan memasukkan nilai Insulin puasa (nU/mL) dan GDP (mg/dL). Laju filtrasi glomerulus diukur dengan formula CKD-EPI. Analisis statistik menggunakan metode *Annova* dan *Chi Square Test*. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$. Analisis lain terhadap variabel perancu menggunakan metode uji korelasi Spearman.

Hasil: Subjek penelitian yang memiliki nilai HOMA-IR tinggi pada tertile 3 dengan *cut off* HOMA-IR lebih 2,03 adalah sebanyak 33 dari 98 subjek (33.7%). Tidak terdapat hubungan HOMA-IR dengan LFG pada subjek penelitian ini. Subjek penelitian yang memiliki HOMA-IR tinggi (tertil 3) dengan LFG <90 adalah sebanyak 3 dari 33 subjek (9.1%) dan tidak didapatkan hubungan antara HOMA-IR dengan LFG pada pada pengelompokan LFG (LFG <90 dan LFG \geq 90). Pada analisis variabel perancu terhadap LFG terdapat hubungan yang signifikan dimana indeks massa tubuh (IMT) berkorelasi negatif dengan LFG ($p=0.014$).

Kesimpulan : Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara HOMA-IR dengan LFG pada subjek dewasa muda non-diabetes.

Kata kunci : *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), laju filtrasi glomerulus (LFG), dewasa muda, non-diabetes

ABSTRACT

Muhammad Ramdhan Hidayat : Correlation between Homeostatic Model of Insulin Resistance (HOMA-IR) with Glomerular Filtration Rate in Non-Diabetic Young Adult (Supervised by Andi Makbul Aman and Haerani Rasyid)

Background: Insulin resistance occurs decades before the onset of diabetes mellitus and other cardiovascular diseases. It is often associated with overweight and type 2 diabetes and is a major risk factor for chronic diseases such as cardiovascular disease, metabolic syndrome, and renal failure. One parameter to evaluate insulin resistance is HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance, calculated from insulin and fasting blood glucose (FBG) levels. An impaired glomerular filtration rate (GFR) can lead to impaired renal function and increase the risk of kidney failure. Insulin resistance appears in the very early stages of chronic kidney disease (CKD) and is apparent when GFR is within the normal range.

Aim: To assess the association between HOMA-IR and GFR in non-diabetic young adults

Subject and Methods: This cross-sectional study involved 98 non-diabetic young adult subjects. Insulin resistance was estimated using HOMA-IR while glomerular filtration rate was measured by the CKD-EPI equation. Furthermore, statistical analysis was performed using ANOVA and Chi Square tests, with the results being considered significant if the p value <0.05 . Another analysis of the confounding variables was made by the Spearman correlation coefficient.

Results: Of 98 subjects, 33 people (33.7%) had high HOMA-IR value (tertile 3), with a HOMA-IR cut-off of more than 2.03. Among these subjects, 3 people (9.1%) had GFR <90. There was no association between HOMA-IR and GFR in the GFR groups (GFR <90 and GFR ≥90). However, from the analysis of the confounding variables, body mass index (BMI) was found to have a significantly negative correlation with GFR (p=0.014).

Conclusion: No significant association was found between HOMA-IR value and GFR in non-diabetic young adult subjects.

Keywords: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), glomerular filtration rate (GFR), young adults, non-diabetic

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Resistensi Insulin adalah suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Resistensi Insulin terjadi beberapa dekade sebelum timbulnya penyakit diabetes mellitus dan kardiovaskuler lainnya. Kondisi ini sering kali terkait dengan kelebihan berat badan dan diabetes tipe 2, serta menjadi faktor risiko utama terjadinya berbagai penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, dan gagal ginjal. Salah satu parameter untuk mengevaluasi resistensi insulin adalah HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) yang dapat dihitung dari kadar insulin dan glukosa darah puasa (GDP).¹⁻³

Sementara itu, laju filtrasi glomerulus (LFG) adalah parameter klinis yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal. Laju filtrasi glomerulus mengukur jumlah darah yang diproses oleh glomerulus dan disaring melalui dinding kapiler glomerulus ke dalam ruang kapsula Bowman pada setiap unit waktu. Gangguan pada LFG dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan meningkatkan risiko gagal ginjal.⁴

Sebelum terjadi penurunan fungsi ginjal, biasanya didahului oleh kondisi hiperfiltrasi glomerulus yang dikaitkan dengan faktor risiko metabolik.² Selama

bertahun-tahun, diketahui bahwa resistensi insulin (RI) mendahului perkembangan hiperinsulinemia dan diabetes mellitus tipe 2. Namun, data terbaru menempatkan hiperinsulinemia terjadi lebih dahulu sebelum RI.⁵ Bahkan hiperinsulinemia itu sendiri telah diusulkan sebagai penyebab utama RI dan bukan akibat RI.⁶ Dalam konsep baru ini, RI diusulkan menjadi mekanisme pertahanan fisiologis tubuh yang berfungsi untuk mencegah hipoglikemia dan untuk melindungi jaringan dari stres metabolik. Sehingga intervensi pada tahap awal yang mampu menormalkan/mengurangi konsentrasi insulin plasma kemungkinan dapat memainkan peran kunci dalam pencegahan dan pengobatan obesitas, diabetes mellitus tipe 2, penyakit kardiovaskular dan kematian dini.⁷

Resistensi Insulin adalah perubahan umum dan sangat awal pada PGK, yang terlihat ketika laju filtrasi glomerulus (LFG) masih dalam kisaran normal. Resistensi semakin lebih sering pada tingkat LFG yang semakin rendah dan hampir universal pada gagal ginjal stadium akhir.⁸

Resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemia dianggap sebagai fitur yang mendasari faktor-faktor risiko kardiovaskular dan salah satunya adalah memengaruhi hemodinamik ginjal. Kondisi ini meningkatkan aliran plasma ginjal dan gradien tekanan hidrostatik glomerulus yang mengarah ke peningkatan fraksi filtrasi glomerulus. Namun, sedikit yang diketahui tentang bagaimana hiperinsulinemia memengaruhi fungsi ginjal dan peran yang mereka mainkan terhadap perkembangan disfungsi ginjal.⁹

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa resistensi insulin dapat memengaruhi fungsi ginjal melalui berbagai mekanisme patofisiologis, seperti peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi endotel.^{10,11} Beberapa penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara HOMA-IR dan LFG pada pasien diabetes tipe 2,¹² namun hubungan antara HOMA-IR dan LFG pada orang dewasa muda non-diabetes belum banyak diteliti.

Naderpoor et al melaporkan dalam penelitiannya bahwa pada populasi yang sehat, LFG lebih erat kaitannya dengan penanda metabolisme glukosa (sensitivitas insulin dan glukosa 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral) dibandingkan dengan IMT dan tekanan darah, meskipun LFG telah dikaitkan dengan IMT dan tekanan darah pada penelitian-penelitian sebelumnya.¹³ Studi oleh Tucker *et al* pada tikus normal yang diberikan insulin eksogen sehingga menyerupai kondisi hiperinsulinemia akut ternyata mendapatkan hasil peningkatan secara signifikan aliran plasma ginjal dan gradien tekanan hidrostatis glomerulus. Hal ini karena pada kondisi hiperinsulinemia lebih banyak didapatkan dilatasi arteriol aferen daripada arteriol eferen.¹⁴ Cohen *et al*, dalam sebuah eksperimen dengan ginjal tikus, menyatakan bahwa perfusi konsentrasi fisiologis dari insulin menginduksi vasodilatasi ginjal dan meningkatkan laju filtrasi glomerulus melalui proses *prostaglandin-dependent*.¹⁵

Sebuah studi klinis oleh Dengel *et al* pada pasien dengan hipertensi ringan juga melaporkan hubungan positif antara derajat RI yang diukur dengan teknik

glucose-clamp dan peningkatan fraksi filtrasi glomerulus dan resultan hiperfiltrasi glomerulus.¹⁶ Hasil temuan ini menunjukkan bahwa hiperinsulinemia menyebabkan hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi, yang memicu individu mengalami glomerulosklerosis progresif, sehingga akhirnya menyebabkan disfungsi ginjal.

Penjelasan lain yang mungkin untuk hubungan fungsi insulin-renal adalah hiperinsulinemia secara tidak langsung merusak ginjal melalui aterosklerosis sistemik. Konsep RI telah berkembang pesat dan telah dikemukakan bahwa faktor risiko untuk aterosklerosis, khususnya penyakit jantung koroner, termasuk hipertensi, obesitas, dislipidemia, intoleransi glukosa, dan gangguan fibrinolisis terakumulasi pada individu yang sama berdasarkan RI dan kompensasi hiperinsulinemia.¹⁷ Ohmori et al dalam laporannya juga menunjukkan bahwa kadar insulin serum berkaitan erat dengan indeks massa tubuh, hipertensi, lipid serum, dan intoleransi glukosa pada subjek yang sama dengan subjek penelitian ini.¹⁸

Studi oleh Aguirra *et al* menunjukkan peningkatan prevalensi sindrom metabolik terlihat dengan bertambahnya usia pada semua kelompok usia. Prevalensi sindrom metabolik adalah 18,3% di antara mereka yang berusia 20 hingga 39 tahun dan meningkat menjadi 46,7% di antara mereka yang berusia 60 tahun atau lebih.¹⁹

Obesitas dan RI merupakan dua faktor risiko utama untuk diabetes mellitus tipe 2, kedua kondisi ini juga telah dikaitkan dengan hiperfiltrasi.^{2,3,20} Sebuah laporan dari Tomaszewski *et al* menunjukkan adanya *silent epidemic* risiko metabolik di antara pria muda yang tampaknya sehat dan risiko metabolik yang

tinggi tersebut dikaitkan dengan hiperfiltrasi glomerulus sebelum manifestasi nyata penyakit kardiovaskular.²⁰ Nerpin et al melaporkan gangguan sensitivitas insulin mungkin terlibat dalam berkembangnya disfungsi ginjal pada tahap awal, sebelum timbulnya diabetes atau peningkatan glukosa pradiabetes.²¹

Dalam populasi berbasis komunitas yang besar, prevalensi hiperfiltrasi meningkat seiring dengan meningkatnya kadar glukosa plasma puasa pada mereka dengan pradiabetes.^{3,22} Okada et al melaporkan prevalensi hiperfiltrasi glomerulus meningkat dengan meningkatnya stadium pradiabetes dan prahipertensi sehingga fungsi ginjal harus dipantau pada subjek tersebut.³

Mekanisme yang mendasari hiperfiltrasi glomerulus belum dipahami sepenuhnya, namun proses kunci yang bertanggung jawab untuk mengubah hemodinamik ginjal terkait dengan hiperfiltrasi berhubungan dengan ketidakseimbangan resistensi arterioler aferen/eferen dan peningkatan aliran darah ginjal.²

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara HOMA-IR dengan LFG pada populasi dewasa muda non-diabetes. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang hubungan antara resistensi insulin dengan fungsi ginjal pada populasi non-diabetes, sehingga dapat membantu dalam pencegahan atau pengobatan gangguan fungsi ginjal.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka yang menjadi rumusan masalah penelitian ini adalah:

Apakah terdapat hubungan antara HOMA-IR terhadap laju filtrasi glomerulus pada dewasa muda non diabetes?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara HOMA-IR dengan LFG pada dewasa muda non diabetes.

I.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara HOMA-IR dengan laju filtrasi glomerulus pada dewasa muda non diabetes di Makassar agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.
2. Dengan mengetahui hubungan antara HOMA-IR dengan laju filtrasi glomerulus pada dewasa muda non-diabetes, diharapkan HOMA-IR dapat dikendalikan sebelum berkembang menjadi diabetes guna menurunkan progresifitas menuju penyakit ginjal kronik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Insulin dan Resistensi Insulin

Insulin adalah hormon anabolik yang menimbulkan efek metabolik di seluruh tubuh. Insulin mempengaruhi hampir setiap organ dalam tubuh, seperti jaringan adiposa, hati, otot, otak, ginjal, dan pembuluh darah.²³⁻²⁵ Insulin berfluktuasi secara periodik pada subjek tanpa diabetes tipe 2, dan sekresi insulin pulsatil menyumbang 75% dari total sekresi insulin.^{26,27}

Insulin memiliki efek penting pada homeostasis glukosa dan keseimbangan energi serta pada metabolisme lipid, protein, dan mineral. Akibatnya, gangguan dalam pensinyalan insulin menimbulkan efek sistemik.⁸ Konsentrasi insulin diatur oleh berbagai mekanisme yang memengaruhi klirens dan sekresi insulin, yang dikoordinasikan secara hati-hati melalui sinyal dari aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), serta aksis hati-pankreas, aksis entero-oseus, dan aksis tulang-pankreas.²⁸

Resistensi insulin diidentifikasi sebagai gangguan respon biologis terhadap stimulasi insulin pada jaringan target, terutama hati, otot, dan jaringan adiposa. Resistensi insulin mengganggu pembuangan glukosa, menghasilkan peningkatan kompensasi dalam produksi insulin sel beta dan hiperinsulinemia. Konsekuensi metabolik dari resistensi insulin dapat menyebabkan hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, adipositas viseral, hiperurisemia, peningkatan penanda inflamasi,

disfungsi endotel, dan keadaan protrombus. Perkembangan resistensi insulin dapat menyebabkan sindrom metabolik, *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), dan diabetes mellitus tipe 2.²⁹

Resistensi insulin terutama merupakan kondisi yang didapat terkait dengan kelebihan lemak tubuh, meskipun penyebab genetik juga diidentifikasi. Definisi klinis RI tetap sulit dipahami karena tidak ada tes yang diterima secara umum untuk RI. Secara klinis, RI dikenali melalui konsekuensi metabolik yang terkait dengan RI seperti yang dijelaskan dalam sindrom metabolik atau sindrom RI.²⁹

Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) merupakan salah satu model pengukuran RI yang lebih mudah, praktis dan dikembangkan untuk diterapkan dalam penelitian epidemiologi skala besar.^{30,31} Homeostatic model assessment of insulin resistance digunakan untuk memperkirakan RI yang dihitung dari GDP dan kadar insulin, dimana nilai HOMA-IR yang tinggi menunjukkan derajat RI yang besar.³² Nilai batas HOMA-IR berbeda pada setiap ras, usia, jenis kelamin, dan penyakit. Karena kompleksitas RI, Hal ini menghambat penentuan nilai *cut-off* spesifik HOMA-IR di berbagai tempat dan situasi yang berbeda.^{31,33,34}

Pada populasi orang dewasa di Spanyol, nilai ambang batas HOMA-IR adalah 2,05 dengan mempertimbangkan komponen sindrom metabolik. Pada pria non-diabetes, nilai *cut-off* adalah 1,85. Semua nilai berada di antara persentil ke-70 dan persentil ke-75 dari kadar HOMA-IR pada populasi orang dewasa Spanyol.³³ Penelitian di Indonesia oleh Kurniawan *et al* pada populasi laki-laki dewasa muda

menggunakan cut-off HOMA-IR diatas persentil 75 sebesar >3.8 dalam menentukan adanya resistensi insulin.³⁴

2.2. ETIOLOGI RESISTENSI INSULIN

Etiologi dan mekanisme RI sangat kompleks, meskipun demikian beberapa mekanisme telah dilaporkan dan masih sangat bervariasi. Penelitian lebih lanjut masih dilakukan dalam memahami mekanisme dan etiologi terjadinya RI.³⁵

Etiologi resistensi insulin dapat dibagi menjadi didapat, herediter, dan campuran. Sebagian besar orang dengan RI termasuk dalam kategori yang didapat.²⁹ Contoh penyebab RI yang didapat adalah jaringan adiposa disfungsional yang berlebih, penuaan, tidak aktif secara fisik, ketidakseimbangan nutrisi, obat-obatan (glukokortikoid, anti-adrenergik, protease inhibitor, antipsikotik atipikal, dan beberapa insulin eksogen), peningkatan diet natrium, toksisitas glukosa, lipotoksitas dari kelebihan asam lemak bebas/*free fatty acid* (FFA) yang beredar.²⁹

Tiga tempat utama RI adalah otot, hati, dan jaringan adiposa. Resistensi insulin dimulai di jaringan otot dengan perubahan inflamasi yang dimediasi imun dan FFA yang berlebihan, menyebabkan deposisi lipid ektopik. Otot menyumbang hingga 70% dari pembuangan glukosa. Dengan gangguan penyerapan otot, kelebihan glukosa kembali ke hati meningkatkan *de novo* lipogenesis (DNL) dan FFA yang bersirkulasi, yang selanjutnya berkontribusi pada deposisi lemak ektopik dan RI.²⁹

Dengan menggunakan teknik klem hiperinsulinemia-euglikemik, para peneliti menentukan bahwa lipolisis paling sensitif terhadap insulin. Kegagalan insulin untuk menekan lipolisis pada jaringan adiposa yang resisten terhadap insulin, terutama jaringan adiposa viseral, meningkatkan FFA yang bersirkulasi. Tingkat sirkulasi FFA yang lebih tinggi secara langsung mempengaruhi metabolisme hati dan otot, yang selanjutnya memperburuk RI.²⁹

Setelah asupan beban kalori dan konversi menjadi glukosa, otot adalah lokasi utama untuk pembuangan glukosa, terhitung hingga 70% dari pengambilan glukosa jaringan. Dengan beban kalori berlebih, pengambilan glukosa oleh otot melebihi kapasitas, dan kelebihan glukosa kembali ke hati di mana ia memicu DNL. Peningkatan DNL meningkatkan trigliserida dan produksi FFA, menyebabkan deposisi lemak ektopik ke dalam hati, otot, dan jaringan adiposa. Kondisi ini mengakibatkan peningkatan RI serta produksi penanda inflamasi. Faktor tambahan yang mempengaruhi RI di jaringan otot termasuk aktivitas fisik dan risiko genetik.²⁹

Resistensi insulin di otot menghasilkan peningkatan pengiriman substrat glukosa ke hati, yang memicu DNL dan deposisi lipid ektopik. Resistensi insulin di jaringan adiposa menyebabkan peningkatan lipolisis di adiposit, menghasilkan peningkatan FFA yang bersirkulasi dan selanjutnya memperburuk steatosis dan RI di jaringan otot. Dengan adanya asupan kalori, insulin mengurangi produksi glukosa hati melalui penghambatan glikogenolisis, membatasi kenaikan glukosa postprandial. Dengan RI, mekanisme umpan balik ini terganggu, dan produksi glukosa hepatic terus

meningkat, bahkan ketika glukosa postprandial meningkat. Glukotoksisitas, terkait dengan peningkatan kadar glukosa, selanjutnya berkontribusi terhadap RI.²⁹

2.3. LAJU FILTRASI GLOMERULUS (LFG)

2.3.1. Definisi LFG

Ginjal memiliki fungsi untuk mengekskresikan zat-zat sisa metabolisme. Zat sisa metabolisme yang diekskresikan melalui ginjal salah satunya adalah ureum dan kreatinin. Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hepar sedangkan kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot. Jika terjadi kerusakan pada tubulus ginjal maka ureum dan kreatinin tidak bisa diekskresikan dengan baik oleh ginjal, akibatnya ureum dan kreatinin terakumulasi dalam darah. Ureum dan kreatinin secara normal dapat ditemukan dalam darah, namun jika terjadi penurunan fungsi ginjal maka kadarnya akan meningkat.³⁶

Laju filtrasi glomerulus adalah salah satu ukuran fungsi ginjal yang menggambarkan laju aliran cairan yang disaring melalui ginjal. Laju filtrasi glomerulus adalah volume cairan yang disaring dari kapiler glomerulus ginjal (ginjal) ke dalam kapsul Bowman per satuan waktu.³⁷ Tingkat *creatinine clearance* (CCr) adalah volume plasma darah yang dibersihkan dari kreatinin per satuan waktu dan merupakan ukuran yang berguna untuk memperkirakan LFG.³⁷ Baik LFG dan CCr dapat dihitung secara akurat dengan pengukuran perbandingan zat dalam darah dan urin, atau diperkirakan dengan rumus hanya menggunakan hasil tes darah (eLFG dan eCCr) Hasil tes ini digunakan untuk menilai fungsi ekskresi ginjal. Stadium penyakit ginjal kronis

didasarkan pada kategori LFG serta albuminuria dan penyebab penyakit ginjal.³⁸

2.3.2. Menghitung Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus dianggap sebagai indeks keseluruhan fungsi ginjal terbaik. Laju filtrasi glomerulus tidak dapat diukur dengan mudah dalam praktik klinis. Namun, LFG diperkirakan dari persamaan dengan menggunakan kadar kreatinin serum, usia, ras, jenis kelamin, dan ukuran tubuh.³⁹

Persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) dan Persamaan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) adalah persamaan yang paling banyak digunakan untuk memperkirakan LFG pada pasien berusia 18 tahun ke atas.⁴⁰

Baik Studi MDRD dan persamaan CKD-EPI memasukkan variabel usia, jenis kelamin, dan ras, sehingga PGK sudah dapat dideteksi meskipun konsentrasi kreatinin serum berada di dalam kisaran nilai normal. Perbandingan langsung persamaan MDRD dan CKD-EPI dengan persamaan lain seperti Cockcroft-Gault dan klirens kreatinin yang diukur dari pengumpulan urin 24 jam telah menunjukkan keunggulan ini.^{38,41}

Persamaan CKD-EPI

Persamaan CKD-EPI menggunakan 2-slope "spline" untuk memodelkan hubungan antara LFG dan kreatinin serum, usia, jenis kelamin, dan ras. Persamaan CKD-EPI dinyatakan sebagai persamaan tunggal:⁴⁰

$$\text{LFG} = 141 \times \min\left(\frac{\text{Scr}}{\kappa}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{Scr}}{\kappa}, 1\right)^{-1.209} \times 0,993^{\text{usia}} \times 1,018[\text{jika wanita}] \times 1,159[\text{jika berkulit hitam}]$$

Keterangan :

Scr : kreatinin serum dalam mg/dL

κ : 0,7 untuk wanita dan 0,9 untuk pria

α : -0,329 untuk wanita dan -0,411 untuk pria
min : minimum S_{cr}/κ atau 1
max : maksimum S_{cr}/κ atau 1

Keterbatasan Persamaan CKD-EPI and MDRD

Pada studi MDRD dan persamaan CKD-EPI yang berdasarkan pada kreatinin serum memiliki keterbatasan dalam menggunakan kreatinin sebagai penanda filtrasi. Estimasi tetap tidak tepat meskipun bias telah dikurangi dengan persamaan CKD-EPI, dimana didapatkan beberapa orang menunjukkan perbedaan besar antara LFG yang diukur dan yang diestimasi. Persamaan tersebut mengalami keterbatasan fisiologis kreatinin sebagai penanda filtrasi.⁴²

Semua estimasi LFG berdasarkan kreatinin serum akan kurang akurat untuk pasien dengan massa otot ekstrem seperti pada pasien lanjut usia yang lemah, sakit kritis, atau pasien kanker, pada pasien dengan diet yang tidak biasa, dan pada pasien dengan kondisi yang berhubungan dengan penurunan sekresi atau eliminasi kreatinin ekstrarenal.⁴⁰

Populasi yang tidak terwakili dengan baik dalam kelompok pengembangan atau validasi yaitu orang lanjut usia dan kulit hitam dengan tingkat LFG yang lebih tinggi, ras dan etnis minoritas selain kulit hitam. Pengaruh ketidaktepatan pengukuran kreatinin pada konsentrasi kreatinin rendah (LFG tinggi) belum dipelajari dengan cermat tetapi kemungkinan berkontribusi pada variabilitas pada nilai eLFG yang lebih tinggi.⁴⁰

2.4. Resistensi Insulin dan Laju Filtrasi Glomerulus

Hiperinsulinemia dapat menginduksi vasodilatasi aferen ginjal, meningkatkan reabsorpsi natrium fraksional, mengaktifkan sistem renin-angiotensin, dan meningkatkan LFG seperti pada beberapa penelitian pada hewan dan manusia.¹⁴⁻¹⁶ Insulin juga mempromosikan produksi faktor pertumbuhan seperti insulin yang telah terbukti meningkatkan aliran plasma ginjal dan LFG.⁴³ Selain itu, hiperinsulinemia kompensasi dikaitkan dengan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, peningkatan adipositokin seperti IL-6, TNF- α , leptin, dan resistin menyebabkan peningkatan inflamasi tingkat rendah kronis dan disfungsi endotel.⁴⁴ Kombinasi dari faktor-faktor ini dapat menyebabkan perubahan hemodinamik ginjal yang pada akhirnya dapat menyebabkan hiperfiltrasi glomerulus. Keadaan ini mungkin memiliki implikasi klinis yang penting karena skrining yang tepat dan intervensi dini dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mencegah perkembangan cedera ginjal lebih lanjut, terutama pada mereka yang berisiko tinggi mengalami gangguan sensitivitas insulin seperti pada obesitas. Suatu studi oleh Naderpoor *et al* yang melakukan investigasi prediktor metabolik terhadap LFG pada dewasa muda non diabetes, mendapatkan hasil bahwa LFG yang lebih tinggi berkaitan dengan RI daripada obesitas.¹³

Tidak ada definisi hiperfiltrasi glomerulus yang disepakati secara umum. Secara konvensional, hiperfiltrasi glomerulus didefinisikan sebagai LFG lebih dari dua standar deviasi di atas rata-rata LFG individu sehat, yaitu sebagai peningkatan LFG seluruh ginjal.⁴⁵ Hiperfiltrasi glomerulus memiliki definisi yang beragam yaitu sebagai

laju filtrasi glomerulus seluruh ginjal yang abnormal tinggi, peningkatan fraksi filtrasi, atau sebagai peningkatan filtrasi per nefron.⁴⁵ Dalam beberapa penelitian, ambang batas hiperfiltrasi glomerulus berbeda-beda. Ruggenenti *et al* memberikan *cutoff* untuk hiperfiltrasi glomerulus adalah LFG >120 ml/menit/1,73 m².⁴⁶ Chaiken *et al* menentukan *cutoff* LFG >140 ml/menit/1,73 m² untuk terjadinya hiperfiltrasi glomerulus.⁴⁷ Hjorth *et al* memberikan *cutoff* LFG >175 ml/menit/1,73 m² untuk kejadian hiperfiltrasi glomerulus.⁴⁸ Salah satu batasan definisi ini adalah tidak mempertimbangkan penurunan LFG terkait usia. Huang *et al* mendefinisikan hiperfiltrasi glomerulus sebagai peningkatan fraksi filtrasi. Fraksi filtrasi adalah rasio LFG terhadap aliran plasma ginjal efektif, sehingga fraksi filtrasi meningkat jika aliran plasma ginjal efektif menurun lebih dari LFG.⁴⁹

Hiperfiltrasi glomerulus, yang merupakan LFG yang sangat tinggi, telah dilaporkan dapat memprediksi insiden diabetes dan perkembangan penyakit ginjal kronis.^{2,3,20} Hiperfiltrasi glomerulus diperkirakan terjadi pada hingga 70% pasien dengan diabetes tipe 1 dan 40% pasien dengan diabetes tipe 2 pada saat diagnosis atau pada tahap awal penyakit.⁴⁵ Obesitas dan RI yang merupakan dua faktor risiko utama untuk diabetes tipe 2 juga telah dikaitkan dengan hiperfiltrasi.^{20,21} Sehingga, adanya hiperfiltrasi glomerulus telah dapat diidentifikasi sebelum ditegakkan diagnosis diabetes tipe 2.^{3,22}