

**KARYA AKHIR**

**KORELASI KADAR GREMLIN-1 SERUM DENGAN  
RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK NON DIABETES  
MELITUS (DM)**

**THE CORRELATION OF GREMLIN-1 LEVEL SERUM WITH  
INSULIN RESISTANCE ON NON DIABETES MELITUS (DM)  
SUBJECTS**

**Reskiana Syahrir  
C085201001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



**KORELASI KADAR GREMLIN-1 SERUM DENGAN  
RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK NON DIABETES  
MELITUS (DM)**

Karya Akhir

Sebagai salah satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**RESKIANA SYAHRIR**

**C085201001**

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2023



**TESIS**

**KORELASI KADAR GREMLIN-1 SERUM DENGAN RESISTENSI  
INSULIN PADA SUBJEK NON DIABETES MELITUS**

Disusun dan diajukan oleh:

**RESKIANA SYAHRIR**  
NIM: C085201001

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 22 Desember 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Temi Esa, M.Si.Sp.PK(K)  
NIP. 19690225 199903 2 004

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes.Sp.PK(K)  
NIP. 19840714 201012 1 008

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Dean Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

dr. Ulens Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.Sp.PD.KGH.Sp.GK.FINASIM  
NIP. 19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Reskiana Syahrir

Nomor Pokok : C085201001

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya akhir saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Desember 2023

Yang menyatakan,

  
Reskiana Syahrir



## PRAKATA

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah – Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“KORELASI KADAR GREMLIN-1 SERUM DENGAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK NON DIABETES MELITUS (DM)”**, sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasehat / Pembimbing Utama dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Anggota Penasehat/ Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasehat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, KEMD, FINASIM sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Ibrahim Abd Samad, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga masa akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru besar Emeritus FK-UNHAS, Alm, Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis Pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.  
Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa



mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru Besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D,Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Ulang bahrin, Sp.PK(K),Ph.D,manager Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih,M.Kes,Sp.PK(K). Guru kami yang bijaksana, sennatiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluhan kami, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mmeberikan motovasi dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini sekaligus sebagai pembimbing penulis yang bijaksana, orang tua kami yang sennatiasa mengerti dan mengayomi penulis yang bijaksana, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.

Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan



kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.

8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2018-2021, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami dan sebagai pembimbing akademik penulis yang penuh kesabaran senantiasa memberikan bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan selama penulis menjalani Pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
12. Dosen penguji: Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, KEMD, FINASIM yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD. Labuang Baji Sulsel, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
4. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staff yang telah membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.



15. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman seangkatan PCR yang telah berbagi suka dan duka selama masa penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian.
17. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
18. Tim admin prodi Ilmu Patologi Klinik lantai 4 RSUH Gedung A: Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH, Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa Pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda alm. H. Syahrir Wahab, Ibunda Hj. Norma Syahrir, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami, Amirullah Putra dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang dalam menjalani pendidikan. Terima



kasih atas kerelaan, keihlasan dan kesabaran menjalani begitu banyak peran selama penulis melanjutkan pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk Ananda tersayang Fachry Al Gibran, Faeyza Rafasya Dizhwar dan Fathoriq Rayyanza Pradipta dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanannya panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Terima kasih telah menjadi penyejuk mata dan hati mami.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghanturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patolgi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Desember 2023

Reskiana Syahrir



## ABSTRAK

**Reskiana Syahrir.** Korelasi kadar Gremlin-1 serum dengan resistensi insulin pada subjek *non* diabetes melitus (DM).

(Dibimbing oleh Tenri Esa dan Liong Boy Kurniawan).

Obesitas adalah suatu kondisi penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (energy intake) dengan energi yang digunakan dalam waktu lama pada jaringan adiposa. Resistensi insulin, yang dapat dideteksi dengan pemeriksaan HOMA-IR, merupakan prekursor diabetes melitus tipe 2 yang juga berkaitan dengan sindrom metabolik termasuk obesitas. Gremlin-1 merupakan adipokin baru yang banyak diekspresikan pada adiposit manusia yang memiliki efek pada sensitivitas insulin. Peningkatan kadar Gremlin-1 telah ditemukan pada pasien obesitas, dan menunjukkan terjadinya resistensi insulin pada otot skelet, adiposit serta hepatosit.

Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional untuk mengetahui korelasi kadar Gremlin-1 serum dengan nilai HOMA-IR pada subjek non-DM. Subjek penelitian dikategorikan ke dalam non obesitas dengan IMT 18-25 dan obesitas dengan IMT  $\geq 25$ . Kadar HOMA-IR, Gremlin-1, dan glukosa darah puasa diukur menggunakan metode tertentu. Analisis statistik menggunakan uji korelasi Pearson atau Spearman pada software SPSS versi 22.

Hasil penelitian menunjukkan rerata nilai HOMA-IR dan Gremlin-1 serum ditemukan lebih tinggi pada subjek non-diabetes yang obesitas dibandingkan tanpa obesitas, secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan antara keduanya ( $p < 0,001$ ). Selanjutnya pada subjek non-diabetes baik yang obesitas maupun tidak obesitas memiliki hubungan yang signifikan antara HOMA-IR dan Gremlin-1 serum dengan nilai  $p < 0,001$ .

Kata kunci: Obesitas, Non DM, Resistensi Insulin, Gremlin-1



## ABSTRACT

**Reskiana Syahrir.** The correlation of Gremlin-1 level serum with insulin resistance on non diabetes melitus ( Suvervised by Tenri Esa and Liong Boy Kurniawan).

Obesity is a condition of excessive fat accumulation due to an imbalance in energy intake with energy used for a long time in adipose tissue. Insulin resistance, which can be detected using the HOMA-IR examination, is a precursor to type 2 diabetes mellitus which is also associated with the syndrome metabolism including obesity. Gremlin-1 is a new adipokine that is widely expressed in human adipocytes and has an effect on insulin sensitivity. Increased levels of Gremlin-1 have been found in obese patients and indicate insulin resistance in skeletal muscle, adipocytes, and hepatocytes.

This is a cross-sectional study design to determine the correlation between serum Gremlin-1 levels and HOMA-IR values in non-DM subjects. Research subjects were categorized into non-obese with a BMI of 18-25 and obese with a BMI of  $\geq 25$ . HOMA-IR, Gremlin-1, and fasting blood glucose levels were measured using specific methods. Statistical analysis uses the Pearson or Spearman correlation test on SPSS version 22 software.

The results showed that in non-diabetic subjects, the mean serum HOMA-IR and Gremlin-1 values were found to be higher in who were obese compared to those without obesity, statistically there was a significant difference between the two ( $p < 0.001$ ). Furthermore, in non-diabetic subjects, both obese and non-obese, there was a significant relationship between HOMA-IR and serum Gremlin-1 with a p value  $p < 0.001$ .

Key words: Obesity, Non DM, Insulin Resistance, Gremlin-1



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
PERNYATAAN PENGAKUAN.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
PRAKATA.....	iii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR SINGKATAN.....	v
<b>BAB I</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan Umum .....	5
2. Tujuan Khusus .....	5
D. Hipotesis .....	6
E. Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II</b>	
A. Obesitas.....	10
B. Sekresi dan Aksi Insulin.....	12
C. Resistensi Insulin.....	15
ostasis Model Assesment- Insulin Resistance (IR).....	26
tes Mellitus.....	31
in-1.....	38



<b>BAB III</b>	
A. Kerangka Teori.....	47
B. Kerangka Konsep.....	48
<b>BAB IV</b>	
A. Desain Penelitian.....	49
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	49
C. Populasi Penelitian.....	49
D. Sampel Penelitian.....	50
E. Perkiraan Besaran Sampel.....	50
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	51
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	51
H. Cara Kerja.....	52
I. Prosedur Tes Laboratorium.....	54
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	64
K. Metode Analisis.....	67
L. Skema Alur Penelitian.....	69
<b>BAB V</b>	
A. Hasil Penelitian.....	70
B. Pembahasan.....	75
C. Ringkasan Hasil Penelitian.....	81
<b>BAB VI. PENUTUP</b>	
A. Kesimpulan.....	82
B. Saran.....	82
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>83</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>.....</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sekresi Insulin (Gastaldelli, 2022).....	14
Gambar 2. Hubungan obesitas dan resistensi insulin ( Kotja, Chachriskha 2022).....	20
Gambar 3. Mekanisme seluler potensial dari resistensi insulin yang diinduksi oleh obesitas(Ahmed, Sultana dan Greene, 2021).....	23
Gambar 4. Resistensi insulin yang disebabkan oleh disfungsi seluler akibat obesitas (Ahmed,Sultana and Greene, 2021).....	26
Gambar 5. Teknik HEC (Park, Gautier and Chon, 2021).....	27
Gambar6.Peran Gremlin-1 (Grillo et al.,2023).....	41
Gambar7.Peran Gremlin-1 (Grillo et al.,2023).....	43
Gambar 8. Hipotesis peran patogenetik gremlin-1 dalam disfungsi AT.....	46
Gambar 9. Pengenceran larutan standar (Elabscience,2022).....	61



## DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
AMPK	: <i>Adenosin Monofosfat Protein Kinase</i>
AT	: <i>Adipose Tissue</i>
ATGL	: <i>Adipose Triglyceride Lipase</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BAT	: <i>Brown Adipose Tissue</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
DAG	: <i>Diaglycerol-evoked Activation</i>
DAN	: <i>Diffrential screening selected gene Abberative in Neuroblastoma</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus tipe 2</i>
ECLIA	: <i>Electrochemiluminescence Immunoassay</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
FoxO1	: <i>Forkhead Box O-1</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter Type 4</i>
HEC	: <i>Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp</i>
HepG2	: <i>Hepatoblastoma cell line</i>
HIF - 1 $\alpha$	: <i>Hipocrin Inducible Factor-1<math>\alpha</math></i>
HSPG	: <i>Heparin Sulfate Proteoglicans</i>
HGP	: <i>Hepatic Glucose Production</i>
HSL	: <i>Hormone Sensitive Lipase</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1R1	: <i>IL-1 receptor</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IRTK	: <i>Insulin Receptor Tyrosine Kinase</i>
KATP	: <i>Kanal ATP</i>
LCACoA	: <i>Long Chain Acyl-CoA esters</i>
	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
	: <i>Macrophage Migrant Inhibitory Factor</i>
	: <i>Mammalian Target of Rapamycin Complex</i>
	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>



NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
Nlrp3	: <i>Nucleotide-binding domain, leucin-rich containing family, pyrin domain containing-3</i>
OD	: <i>Optical Density</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
PPDS	: <i>Program Pendidikan Dokter Spesialis</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
RE	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RPJMN	: <i>Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional</i>
SISKERNAS	: <i>Survey Indikator Kesehatan Nasional</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TRIF	: <i>TIR-Domain-Containing Adapter-Inducing Interferon-<math>\beta</math></i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
UCP1	: <i>Uncoupling Protein 1 (UCP1)</i>
VAT	: <i>Visceral Adipose Tissue</i>
VEGFR 2	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kondisi berupa terjadi penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan dalam waktu lama pada jaringan adiposa. Obesitas masih merupakan masalah kesehatan yang menjadi epidemi di seluruh dunia. Prevalensi obesitas oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, diperkirakan 38,2 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. (*World Health Organization, 2021*)

Sebanyak 13,5% orang dewasa di atas 18 tahun mengalami kelebihan berat badan, 28,7% di antaranya mengalami obesitas dengan Indeks Massa Tubuh (IMT  $\geq 25$ ) dan berdasarkan Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional (RPJMN) 2015-2019 terdapat 15,4% mengalami obesitas (IMT  $\geq 27$ ). Sebanyak 18,8% anak mengalami kelebihan berat badan dan 10,8% mengalami obesitas. Berdasarkan Survei Indikator Kesehatan Nasional (SIRKESNAS) pada tahun 2016, angka obesitas (IMT  $\geq 27$ ) meningkat menjadi 20,7% sementara obesitas (IMT  $\geq 25$ ) menjadi 27,1% (Kementerian Kesehatan RI, 2017).



Indeks Massa Tubuh adalah indeks sederhana dengan komponen yang terdiri dari berat badan dan tinggi badan yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. Indeks massa tubuh ini didefinisikan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan seseorang dalam meter kuadrat ( $\text{kg/m}^2$ ). (*World Health Organization, 2021*)

Epidemi obesitas menjadi tantangan kesehatan masyarakat global dan merupakan peringkat tiga besar penyebab gangguan kesehatan kronis. Berat badan lebih dan obesitas menjadi penyebab kematian populasi di berbagai negara di dunia dibandingkan dengan berat badan kurang (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu gejala klinis yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah plasma (hiperglikemia). Kondisi hiperglikemia pada DM yang tidak dikontrol dapat menyebabkan gangguan serius pada sistem tubuh terutama saraf dan pembuluh darah (*World Health Organization, 2017*). Prevalensi DM meningkat seiring waktu pada berbagai kelompok umur di seluruh dunia serta menjadi beban mayor pada pelayanan kesehatan. Resistensi insulin merupakan prekursor DM tipe 2. Insulin merupakan hormon peptida yang terdiri atas 51 asam amino. Hormon ini



Insulin penting dalam metabolisme energi seperti glukosa, lemak, protein untuk mempertahankan homeostasis. Pemeriksaan terhadap resistensi insulin atau fungsi sel  $\beta$  pankreas menjadi penting untuk dilakukan guna

menentukan tipe DM dan merencanakan manajemen yang optimal serta strategi pencegahan DM. Kondisi resistensi insulin didefinisikan sebagai penurunan responsivitas (efek maksimal insulin) atau sensitivitas (konsentrasi insulin yang diperlukan untuk respons setengah maksimal) terhadap aksi metabolik insulin, seperti penggunaan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa yang dimediasi oleh insulin serta penghambatan pada glukoneogenesis pada hepar. Resistensi insulin juga berkaitan dengan sindrom metabolik yang di dalamnya termasuk dislipidemia, hipertensi dan obesitas (Park, Gautier and Chon, 2021).

Pengukuran baku emas yang dapat dilakukan untuk menilai sensitivitas insulin adalah *hyperinsulinemic euglycemic clamp* (HEC). Pemeriksaan ini dapat menilai dan menentukan secara direk adanya kondisi resistensi insulin pada manusia. Meskipun pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan baku emas dalam menilai resistensi insulin, tetapi pemeriksaan ini mempunyai kekurangan yaitu memerlukan waktu dan biaya yang cukup besar. Oleh karena itu, saat ini telah dikembangkan beberapa metode kuantifikasi lain untuk menilai resistensi insulin yang lebih sederhana, seperti *Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance* (HOMA-IR). HOMA-IR dapat menggantikan *euglycemic clamp* untuk mendeteksi resistensi insulin.



pemeriksaan ini memerlukan sumber daya untuk memeriksa kadar plasma sebagai komponen perhitungan HOMA-IR. Selain itu, saan kadar insulin memiliki harga yang relatif mahal di Indonesia.

HOMA-IR memiliki korelasi yang kuat dengan hasil dari teknik *clamp* yang menjadi pemeriksaan baku emas resistensi insulin (Park, Gautier and Chon, 2021).

Gremlin-1 merupakan adipokin baru yang banyak diekspresikan pada adiposit manusia dan telah menunjukkan aksi inhibisi terhadap jalur sinyal *Bone Morphogenic Protein / Transforming Growth Factor- beta* (BMP/TGF- $\beta$ ). Adipokin ini memiliki efek pada sensitivitas insulin. Peningkatan kadar Gremlin-1 telah menunjukkan terjadinya resistensi insulin pada otot skelet, adiposit dan hepatosit. Sebuah studi yang bertujuan untuk melihat efek Gremlin-1 pada metabolisme lipid hepar di bawah kondisi hiperlipidemia dan mengeksplorasi mekanisme molekuler terkait Gremlin-1 menemukan adanya peningkatan ekspresi Gremlin-1 pada adiposit visceral (Koroglu *et al.*, 2019; Choi *et al.*, 2023; Grillo *et al.*, 2023). Gremlin-1 ditemukan meningkat pada DM, obesitas, dan *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) sebuah studi yang dilakukan oleh Kruszewska *et al.* Penelitian pada protein dan peptida yang memainkan peran pada regulasi metabolik serta dapat dipertimbangkan sebagai penanda pada berbagai kondisi medis seperti DM, obesitas, PCOS mulai banyak dilakukan (Kruszewska, Laudy-Wiaderny and Kunicki, 2022).

Penelitian mengenai analisis kadar Gremlin-1 dengan resistensi insulin

objek obesitas non-diabetes mellitus masih jarang dilakukan di  
a. Penelitian ini diharapkan mampu untuk melihat kadar Gremlin-1  
resistensi insulin pada populasi obesitas non-DM di Indonesia



sehingga dapat membuka wawasan mengenai target terapi baru untuk menurunkan insidensi DM Tipe 2.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut :

“Bagaimana korelasi kadar Gremlin-1 serum dengan resistensi insulin pada subjek *non* DM?”

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi kadar Gremlin-1 serum dengan nilai HOMA-IR pada subjek *non* DM.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya kadar Gremlin-1 serum pada subjek *non* DM
- b. Diketuainya nilai HOMA-IR pada subjek *non* DM
- c. Diketuainya korelasi antara kadar Gremlin-1 serum dan nilai HOMA-IR pada subjek *non* DM



## **D. Hipotesis**

Terdapat korelasi positif antara kadar Gremlin-1 serum dengan HOMA-IR yakni semakin tinggi kadar Gremlin-1 serum maka semakin tinggi nilai HOMA-IR pada subjek non-DM.

## **E. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat bagi pengembangan ilmu**

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang Gremlin-1 dan resistensi insulin pada subjek non-DM.
- b. Dapat dimanfaatkan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

### **2. Manfaat bagi aplikasi klinis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani resistensi insulin pada non-DM sehingga dapat mencegah dan menurunkan kemungkinan insidensi DM dan komplikasinya.

### **3. Manfaat bagi pengembangan penelitian**

Manfaat bagi peneliti proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran yang sangat berharga untuk perkembangan keilmuan peneliti. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan penelitian mengenai resistensi insulin.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Obesitas

##### 1. Definisi

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan. Obesitas merupakan penyakit multifaktorial dapat disebabkan oleh faktor genetik, budaya dan sosial. Berbagai penelitian genetik telah menunjukkan bahwa obesitas merupakan kondisi herediter. Telah banyak gen diidentifikasi yang berkorelasi dengan adipositas dan penambahan berat badan. Pengukuran distribusi lemak tubuh dan penilaian gangguan fungsi jaringan adiposa dapat memprediksi resistensi insulin lebih baik dibandingkan menggunakan pengukuran massa lemak total ( Harbuwono, D.S,2018).

Peningkatan berat badan pada obesitas terjadi akibat akumulasi jaringan adiposa berlebihan yang dapat menyebabkan masalah kesehatan. Obesitas disebabkan oleh *intake* energi yang berlebih dari makanan dibandingkan dengan energi yang digunakan untuk beraktivitas. Pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang terganggu pada obesitas dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik. Faktor genetik diketahui berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini (Harbuwono, 8).



Keseimbangan antara lipogenesis dan lipolisis menjadi penentu akumulasi lemak tubuh. Lipogenesis adalah proses deposisi lemak meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi pada daerah sitoplasma dan mitokondria di hati serta di jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak. Lipolisis merupakan suatu proses dekomposisi kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan lemak. Apabila diperlukan energi tambahan maka lipolisis merupakan proses yang predominan terhadap proses lipogenesis (Harbuwono, D.S,2018) .

Jaringan adiposa diklasifikasikan menjadi White Adipose Tissue (WAT) dan *Brown Adipose Tissue* (BAT). *White Adipose Tissue* adalah jaringan yang berfungsi menyimpan energi dalam bentuk lipid, juga berfungsi sebagai bantalan untuk melindungi organ visceral. Morfologi WAT berupa lipid berbentuk droplet yang tersusun secara unilokuler. Secara anatomi WAT terbagi menjadi 2 kompartemen utama yaitu subkutan dan visceral. *Subcutaneous Adipose Tissue* (SAT) terdistribusi sekitar >80% dari lemak tubuh total dan berada tepat di bawah kulit sedangkan *Visceral Adipose* (VAT) terdistribusi sekitar 10-20% lemak tubuh total dan berada kavum abdominal disekitar organ-organ internal terutama organ



digestif. Kelebihan VAT berhubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, sindrom metabolik (hipertensi, dislipidemia, dan DM tipe 2) serta resistensi insulin. Suatu penelitian menyatakan bahwa seseorang yang mengalami obesitas cenderung memiliki lemak visceral tubuh yang berlebih. *Brown adipose tissue* adalah jaringan yang berfungsi mengatur suhu tubuh dengan memproduksi panas melalui pelepasan energi tersimpan. Berbentuk droplet yang lebih kecil dan tersusun secara multilokuler. Jumlah mitokondria pada BAT lebih besar dibandingkan dengan WAT. Selain itu BAT juga dicirikan dengan ekspresi protein *uncoupling protein 1* (UCP1) yang mampu memisahkan fosforilasi oksidatif dari sintesis ATP sehingga memproduksi panas. Depot utama BAT terletak di daerah dalam interscapular kemudian dapat berekstensi ke subscapular, serviks, dan aksila. BAT juga ditemukan di aorta, paravertebral dan suprarenal (Rodríguez *et al.*, 2020).

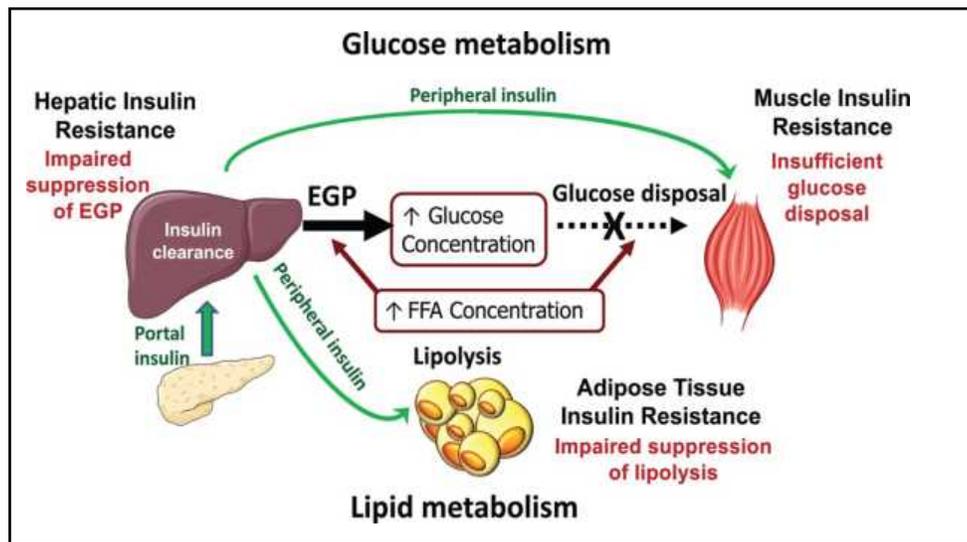
## B. Sekresi dan Aksi Insulin

Insulin disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respons terhadap kadar glukosa plasma dan nutrisi seperti asam amino, asam lemak bebas dan sinyal tambahan berupa faktor metabolik, neurotransmitter, serta hormon yang memodulasi sekresi insulin. Glukosa merupakan faktor utama yang mengontrol fungsi dan *survival* sel  $\beta$  pankreas. Glukosa memasuki sel eas melalui *transporter* glukosa yang secara cepat mengalami



fosforilasi menjadi *glucose-6-phosphate* oleh glukokinase dan mengalami oksidasi di dalam mitokondria yang kemudian menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP). Peningkatan rasio *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada sel  $\beta$  pankreas mengakibatkan penutupan pada Kanal ATP (KATP) yang menimbulkan depolarisasi membran sel serta masuknya  $Ca^{2+}$  melalui pembukaan kanal kalsium *L-type voltage-dependent*. Peningkatan  $Ca^{2+}$  intraseluler menginduksi eksositosis dari granula sekretorik yang berisi insulin/ proinsulin. Waktu paruh insulin diperkirakan antara 5 dan 8 menit. Sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa berjalan di dalam 2 fase yaitu fase cepat dan memuncak di awal yang diikuti dengan fase kedua yang lebih lambat dan memuncak secara perlahan. Fase pertama distimulasi secara cepat dengan peningkatan  $Ca^{2+}$  sitosol dan peran dari eksositosis dari granula insulin. Fase kedua diaktivasi oleh  $Ca^{2+}$  sitosolik, produksi ATP, dan *cyclic adenosine monophosphate*. Sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa dapat dimodulasi oleh asam amino, asam lemak bebas, hormon inkretin, faktor pertumbuhan serta neurotransmitter seperti ditunjukkan pada gambar 1 (Park, Gautier and Chon, 2021; Vladu *et al.*, 2021).





Gambar 1. Sekresi insulin (Gastaldelli, 2022)

Insulin berikatan dengan reseptor *plasma membrane-bound* dari sel target dan berkoordinasi dengan aksi anabolik integratif dari nutrisi yang tersedia. Reseptor insulin merupakan *tyrosine kinase* yang terdiri atas rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ . Kedua rantai ini juga diaktivasi oleh *insulin-like growth factor* I dan II seperti insulin. Terdapat 2 *isoform* dari reseptor insulin yaitu A dan B. *Isoform* B merupakan *isoform* primer dan lebih spesifik terhadap insulin dan diekspresikan di hepar, otot dan jaringan adiposa. Ikatan ligan endogen terhadap rantai  $\alpha$  menyebabkan perubahan struktural pada rantai  $\beta$  dengan menginduksi autofosforilasi pada residu tirosin. Perubahan ini penting dalam *downstream events* seperti rekrutmen substrat reseptor insulin protein adaptor. Peran insulin dalam homeostasis glukosa diwakilkan pada efek



nya terhadap otot skelet, hepar, dan *white adipose tissue* (Park, and Chon, 2021).

## C . Resistensi Insulin

### 1. Definisi

Resistensi insulin sistemik dapat diukur sebagai penurunan kecepatan penyerapan glukosa pada manusia sebagai respons terhadap pemberian tertentu konsentrasi insulin. Resistensi insulin sistemik dapat diakibatkan oleh adanya gangguan aksi insulin pada organ dan jaringan yang secara metabolik aktif termasuk otot skelet, hepar dan jaringan adiposa. Derajat resistensi insulin sistemik dapat bervariasi di antara individu (Park, Gautier and Chon, 2021).

Pada otot skelet resistensi insulin bermanifestasi sebagai penurunan transpor glukosa dan penurunan sintesis glikogen otot sebagai respons terhadap insulin yang bersirkulasi. Sensitivitas insulin menurun pada *myocytes* yang didapat dari individu dengan obesitas atau *myocytes* yang dikultur dengan adanya *adipocyte-derived lipids*. Hal ini mendukung konsep akumulasi lipid yang berlebihan atau turunan metaboliknya menyebabkan penurunan sinyal insulin pada otot skelet (Park, Gautier and Chon, 2021).

Pada hepar resistensi insulin bersifat selektif yakni insulin gagal untuk menekan glukoneogenesis, tetapi mempertahankan stimulasi terhadap sintesis asam lemak. Oleh karena itu apabila sinyal insulin terganggu pada



merupakan *downstream* dari aktivasi reseptor insulin. Peran penting *nmalian target of rapamycin complex* (mTORC) di lipogenesis hepar, pada mekanisme *downstream* dari *serine-threonine protein kinase*,

dapat berperan dalam *uncoupling* dari metabolisme glukosa dan lipid dalam jalur sinyal insulin yang utamanya bermanifestasi sebagai hiperglikemia dan hipertrigliseridemia (Park, Gautier and Chon, 2021; Vladu *et al.*, 2021).

Pada jaringan adiposa resistensi insulin bermanifestasi sebagai gangguan transpor glukosa yang distimulasi oleh insulin sebagaimana terdapat gangguan hambatan pada lipolisis. Pada hepar adiposit menunjukkan keberagaman pada sinyal insulin yakni efek insulin pada *glucose transporter-4 trafficking* menjadi tumpul serta efeknya pada *Forkhead box O-1 (FoxO1) nuclear exclusion* tetap dipertahankan. Obesitas dapat memproduksi resistensi insulin adiposit melalui mekanisme *autonomous* sel atau melalui interaksi antara adiposit dan mediator inflamasi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan pemecahan trigliserida (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi darah. Pada keadaan resistensi insulin, sel  $\beta$  pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia (Park, Gautier and Chon, 2021).

## 2. Patofisiologi

### a. Resistensi Insulin pada Hepar dan Jaringan Adiposa

Obesitas merupakan salah satu kondisi akibat resistensi insulin.

Obesitas secara cepat meningkat di seluruh dunia dan dalam jangka panjang dapat menginduksi inflamasi sistemik dan resistensi insulin (Ahmed, Sultana and Greene, 2021; Lee, Park and Choi, 2022).



Ketika individu mengalami obesitas, ukuran adiposit meningkat sehingga jaringan adiposa menjadi lebih besar dan mengalami disfungsi, merekrut makrofag dan mengakibatkan munculnya kondisi pro-inflamasi. Adiposit yang mati dapat meningkatkan akibat suplai oksigen pada jaringan adiposa yang meluas tidak tercukupi. Jaringan adiposa yang membesar melepaskan asam lemak bebas, *reactive oxygen species* (ROS) dan sitokin pro-inflamasi. Asam lemak bebas yang berlebihan masuk ke dalam sel organ non-adiposa seperti hepar, otot dan pankreas serta tersimpan sebagai lemak ektopik yang dapat menimbulkan lipotoksisitas. Asam lemak bebas juga mengaktivasi sinyal Nuclear Factor Kappa B (NF-  $\kappa$ B) dan P38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) melalui Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MyD88) dan TRIF-mediated downstream pathways, setelah aktivasi ekspresi TLR4 di adiposit dan makrofag yang memperkuat stres retikulum endoplasma (RE) dan memproduksi ROS, serta mempromosikan sekresi sitokin pro-inflamasi (Ahmed, Sultana and Greene, 2021; Lee, Park and Choi, 2022).

Kapabilitas penyimpanan sel adiposa individu yang terganggu dapat mengakibatkan terjadinya deposisi lipid ektopik di organ penting, seperti jaringan adiposa visceral, hepar dan otot, sehingga faktor penting di dalam melindungi dan melawan resistensi insulin adalah *expandability* dari jaringan adiposa yang didefinisikan sebagai



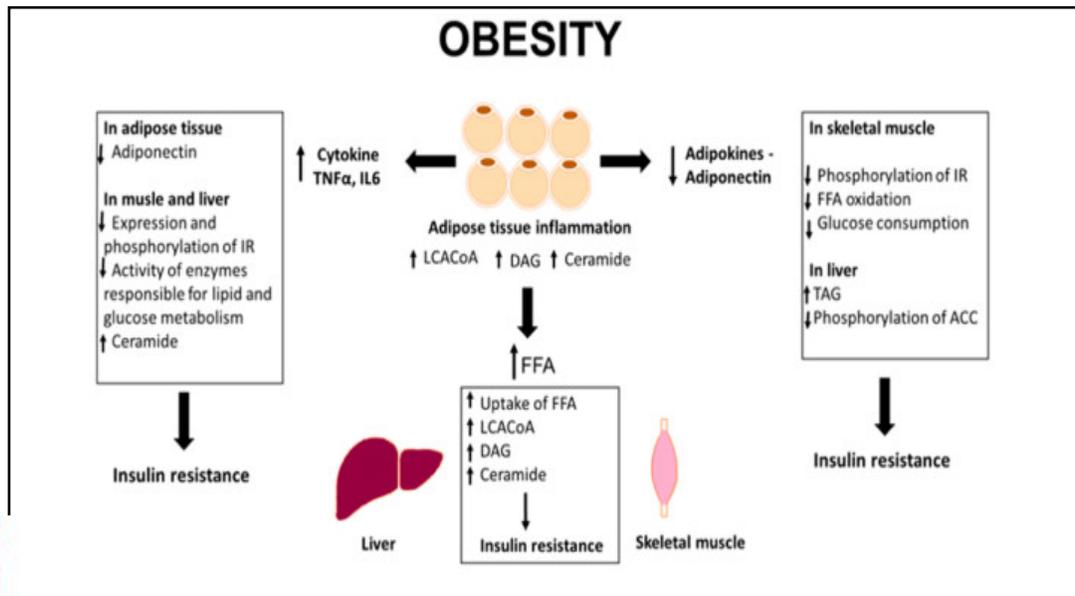
kapasitas untuk membentuk adiposit baru yang dapat mengakumulasi energi berlebih dan melindungi dari hipertrofi adiposity serta akumulasi lipid ektopik. Mekanisme yang menentukan *expandability* dari jaringan adiposa belum diketahui tetapi seperti jaringan yang bertumbuh lainnya, kapasitas untuk *remodel* matriks ekstraseluler dan untuk meningkatkan vaskularisasi kapiler secara adekuat (untuk menyediakan oksigen dan nutrisi) penting untuk dilibatkan (Park, Gautier and Chon, 2021).

Beberapa studi telah menunjukkan keberadaan hipoksia pada jaringan adiposa dari individu dengan obesitas serta mikrodialisis terbaru dari jaringan adiposa subkutan abdomen pada manusia menunjukkan bahwa obesitas berkaitan dengan aliran darah jaringan adiposa yang lebih rendah. Stres hipoksia pada jaringan adiposa dapat mengakibatkan *remodeling* yang tidak beraturan pada matriks ekstraseluler sehingga mengakibatkan terjadinya fibrosis dan inflamasi. Oleh karena itu ekspansi dari jaringan kapiler menjadi penting untuk mencegah hipoksia, fibrosis, dan inflamasi pada jaringan adiposa yang meluas. Studi terbaru menunjukkan bahwa individu yang mengalami obesitas memiliki korelasi positif antara kapasitas angiogenik jaringan subkutan dan sensitivitas insulin yang mengindikasikan bahwa adanya pertumbuhan angiogenik yang tidak



cukup dari jaringan adiposa subkutan memiliki peran dalam patogenesis penyakit metabolik (Park, Gautier and Chon, 2021).

Lipid toksik menimbulkan disregulasi organel seluler seperti mitokondria, retikulum endoplasma, dan lisosom. Organel yang terdisregulasi melepaskan ROS berlebih dan pro-inflamasi yang mengakibatkan timbulnya inflamasi sistemik. Inflamasi sistemik derajat rendah jangka panjang mencegah insulin beraksi di jalur sinyal insulin, mengganggu homeostasis glukosa dan mengakibatkan timbulnya disregulasi sistemik. Secara umum, obesitas jangka panjang dan nutrisi berlebih dapat berkembang menjadi resistensi insulin dan inflamasi sistemik derajat rendah kronis melalui lipotoksitas (Ahmed, Sultana and Greene, 2021; Lee, Park and Choi, 2022).



**ambar 2.** Hubungan obesitas dan resistensi insulin (Kojta, Chacińska and Machnio-Zabielska, 2020)



Adiposit visceral bukan hanya memproduksi sitokin spesifik adiposa seperti leptin dan adiponektin, tetapi juga memproduksi sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  dan *interleukin* (IL-6), meningkatkan *Long Chain Acyl-CoA esters* (LCACoA), *Diacylglycerol-evoked Activation* (DAG) dan peningkatan ceramide. Peningkatan tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan *free fatty acid* yang akan memicu resistensi insulin. Hubungan obesitas dan resistensi insulin ditunjukkan pada gambar 2. (Kojta, Chacińska and Błachnio-Zabielska, 2020)

Uji terbaru menemukan adanya peningkatan pada kelimpahan jaringan adiposa yang mengalir ke vena porta dapat menyebabkan resistensi insulin sistemik dan hepar. Pada studi ini kapasitas jaringan adiposa *grafted* pada mesenterium untuk menginduksi resistensi insulin bergantung pada produksi IL-6. Ukuran depot adiposa visceral dan ukuran adiposit pada manusia berkaitan dengan resistensi insulin sistemik sebagaimana peningkatan ekspresi kemokin dan sitokin oleh sel imun pada jaringan. Studi terbaru juga menemukan adanya korelasi antara peningkatan jumlah lemak visceral, hipertrofi adiposit, resistensi insulin dan peningkatan ekspresi *autophagy genes* pada jaringan adiposa omental manusia. Hasil ini mengarahkan pada adanya kecenderungan alamiah jaringan adiposa visceral untuk mengalami peningkatan inflamasi dan sekresi sitokin berkelanjutan



yang mengganggu jalur sinyal insulin secara signifikan serta berkontribusi pada resistensi insulin sistemik pada obesitas sentral (Park, Gautier and Chon, 2021; Lee, Park and Choi, 2022).

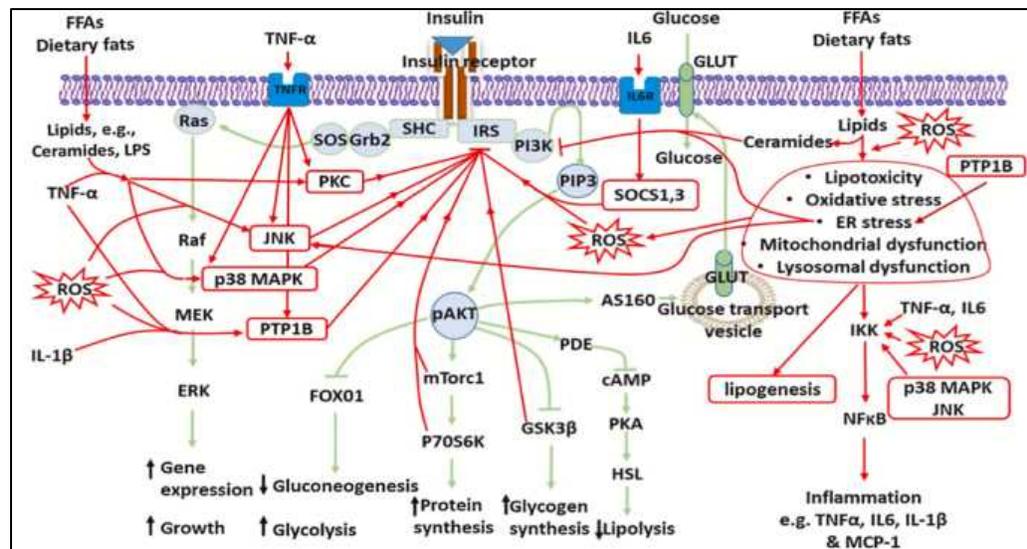
Kadar *macrophage-derived apoptosis inhibitor* yang bersirkulasi dari protein makrofag juga mengalami peningkatan pada obesitas serta menstimulasi terjadinya lipolisis pada jaringan adiposa dan tampak berperan penting pada rekrutmen lokal makrofag jaringan adiposa. Reseptor Interleukin-1 (IL-1R1) secara parsial memediasi sinyal inflamasi yang berperan pada inflamasi adiposa karena jaringan adiposa dari IL-1R1 pada mencit yang diberi makan tinggi lemak menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin dan penurunan sekresi sitokin ketika dibandingkan dengan mencit liar. Bukti terbaru mengimplikasikan adanya peran pada *nucleotide-binding domain, leucine-rich containing family, pyrin domain containing-3* (Nlrp3) *inflammasome*, sebuah sel imun bawaan yang merespons terhadap sinyal bahaya metabolik seperti lipid dan seramide. Penurunan pada ekspresi jaringan adiposa Nlrp3 berkaitan dengan penurunan inflamasi dan peningkatan pada sensitivitas insulin. Mencit yang kekurangan Nlrp3 menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin dan penurunan aktivasi *inflammasome*, termasuk pada kondisi obesitas yang diinduksi oleh diet (Park, Gautier and Chon, 2021; Lee, Park and Choi, 2022).



Kemampuan dalam menyimpan kalori berlebih merupakan adaptasi biologis dengan keuntungan evolusioner yang besar. Berbagai organisme termasuk mamalia menyimpan kalori yang berlebihan dalam bentuk bulir-bulir trigliserida yang terakumulasi pada sel-sel dan jaringan yang berbeda seperti usus, lemak tubuh dan hepar. Meskipun memiliki kemampuan tinggi untuk menyerap lemak, kapasitas penyimpanan adiposit tunggal bersifat terbatas. Adiposit yang membesar menunjukkan resistensi insulin tanpa infiltrasi makrofag yang banyak ke jaringan adiposa setelah diet lemak tinggi dalam jangka waktu pendek sehingga meskipun tanpa respons inflamasi, lipid yang berlebihan pada sel adiposa mengakibatkan timbulnya resistensi insulin. Salah satu hipotesis yang memungkinkan adalah adanya akumulasi lipid yang berlebihan pada adiposit dan akumulasi lipid ektopik pada hepar serta otot akan mengakibatkan timbulnya resistensi insulin melalui pembentukan produk toksik secara metabolik misalnya asam lemak jenuh telah ditemukan meningkatkan produksi seramide, yang berkontribusi pada resistensi insulin. Lipid seperti *triacylglycerols* dikonversikan menjadi *diacylglycerols* oleh *adipose triglyceride lipase* (ATGL) yang kemudian dihidrolisis oleh *hormone sensitive lipase* (HSL). Ekspresi ATGL dan HSL di otot skelet berdampak meningkatkan akumulasi *diacylglycerols* yang berdampak negatif pada sinyal insulin. Konten *diacylglycerol* hepar menunjukkan



korelasi yang kuat dengan resistensi insulin sistemik khususnya ketika terdapat kondisi *non alcoholic fatty liver disease*. Lipid ini dapat mengaktifkan jalur sinyal contohnya satu atau lebih protein kinase C yang berdampak negatif pada transduksi sinyal insulin. Produk oksidasi asam lemak inkomplet juga dapat mengganggu satu atau lebih langkah kaskade sinyal insulin atau jalur yang meregulasinya (Park, Gautier and Chon, 2021; Lee, Park and Choi, 2022).



**Gambar 3.** Mekanisme seluler potensial dari resistensi insulin yang diinduksi oleh obesitas (Ahmed, Sultana and Greene, 2021)

Jaringan adiposa disfungsional secara berlebihan melepaskan asam lemak bebas, ROS dan sitokin pro-inflamasi yang menginduksi resistensi insulin pada tahap awal. Peningkatan asam lemak bebas dan lipid diet yang masuk ke dalam sel organ non-

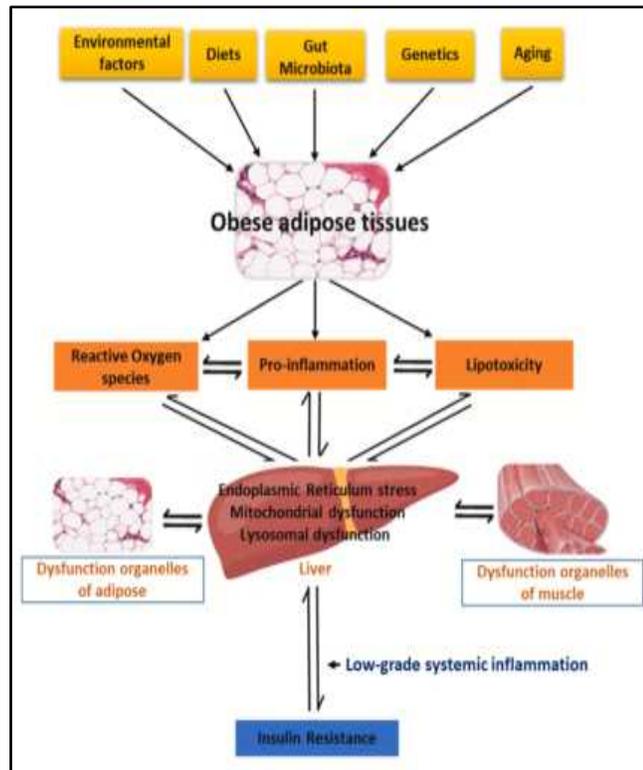


adiposa yang berbeda membentuk lipid toksik seperti seramide. Lipid toksik ini kemudian membuat beberapa organel seluler mengalami disregulasi seperti mitokondria, retikulum endoplasma dan lisosom. Obesitas kronis dan nutrisi berlebihan mendorong organel-organel ini mengalami proses disfungsi. Oleh sebab itu apabila satu organel mengalami kerusakan, organel lain akan terdampak dan mengalami proses kegagalan juga. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya gangguan seluler, disfungsi sistemik, dan apoptosis seluler. Selain itu karena adanya disfungsi seluler dan sistemik, sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa mengalami gangguan yang kemudian berakibat pada peningkatan asam lemak bebas sistemik dan deposisi lipid ke organ non-obesitas. Proses ini memproduksi pro-inflamasi sistemik yang berlebihan dan ROS. Sel imun berbeda terakumulasi pada area yang mengalami inflamasi untuk meredakan komplikasi tetapi kadang sel imun juga memproduksi inflamasi dari lokasi yang terdampak. Inflamasi yang ditimbulkan dari stres retikulum endoplasma dan disfungsi lisosom memerlukan  $Ca^{2+}$  yang berlebihan dan ROS sebagai pembawa pesan serta status inflamasi yang menentukan *onset* resistensi insulin. Pada lingkungan resistensi insulin, insulin tidak dapat mengatur homeostasis glukosa dengan baik sedangkan sel  $\beta$  enilai terdapat peningkatan kadar glukosa di sirkulasi sehingga melepaskan insulin yang lebih banyak lagi untuk mengompensasi



seperti ditunjukkan pada gambar 3. Secara singkat obesitas jangka panjang dapat menginduksi inflamasi sistemik derajat rendah kronis yang mengganggu sensitivitas insulin dan meningkatkan kemungkinan mengalami berbagai penyakit kronis lain serta menimbulkan beban pelayanan kesehatan. Terdapat studi yang mendukung bahwa resistensi insulin yang terdapat pada otot dan adiposa merupakan konsekuensi dari resistensi insulin di hepar, serta jaringan adiposa merupakan inisiator primer dari timbulnya lingkungan resistensi insulin seperti ditunjukkan pada gambar 4 (Ahmed, Sultana and Greene, 2021; Mastrototaro and Roden, 2021). Sebuah studi mengidentifikasi mikroba yang berpotensi yaitu *Lachnospiraceae bacterium 3 1 57FAACT1*, yang dapat memediasi dampak adipositas pada resistensi insulin (Deng *et al.*, 2022).





**Gambar 4.** Resistensi insulin yang disebabkan oleh disfungsi seluler akibat obesitas (Ahmed, Sultana and Greene, 2021)

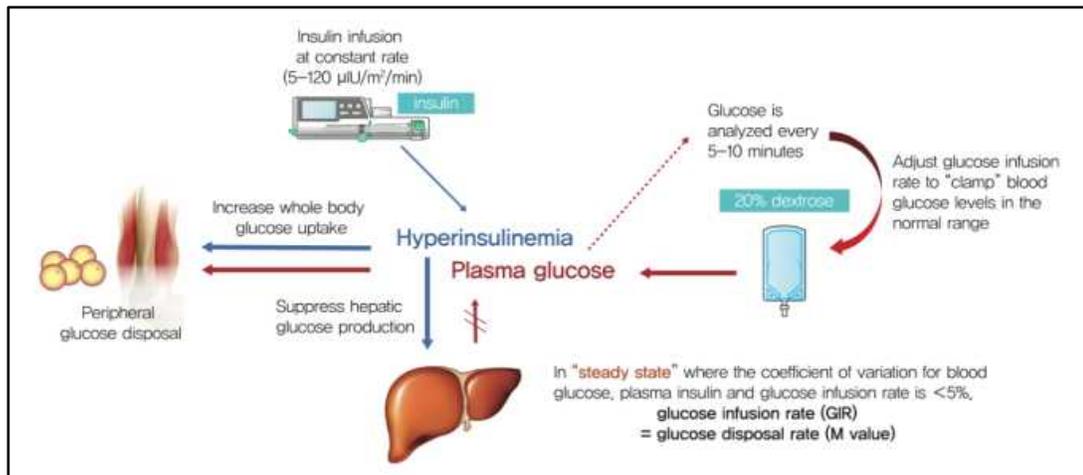
#### D. Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (IR)

Deteksi dini resistensi insulin sangat penting dilakukan dalam rangka mencegah dan menangani penyakit degeneratif dan komplikasinya (Ormazabal *et al.*, 2018). *Euglycemia clamp* merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis resistensi insulin. Namun

pemeriksaan ini memiliki kekurangan yaitu harganya yang sangat mahal, sifat invasif, dan membutuhkan keahlian khusus. Indeks resistensi insulin dapat didefinisikan sebagai pengukuran kuantitatif dari efek



biologis insulin endogen atau eksogen dalam hubungannya dengan kadar glukosa darah. Resistensi insulin dipertimbangkan sebagai faktor risiko independen perkembangan sindrom metabolik dan DM. Asesmen resistensi insulin secara kuantitatif diperlukan untuk mendeteksi adanya dan tingkat keparahan, khususnya pada subjek yang belum memiliki kondisi kadar toleransi glukosa yang abnormal atau diabetes (Park, Gautier and Chon, 2021).



**Gambar 5.** Teknik HEC (Park, Gautier and Chon, 2021)

Insulin diadministrasikan secara intravena pada kelajuan yang konstan yaitu 5 hingga 120  $\mu\text{U}/\text{m}^2/\text{menit}$  setelah pasien dipuaskan semalaman. Keseimbangan konsentrasi insulin yang baru dipertahankan pada konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan saat kondisi berpuasa.



a saat ini *Hepatic Glucose Production* (HGP) tersupresi dan terjadi peningkatan penyerapan glukosa pada otot skelet serta jaringan adiposa. ar glukosa darah kemudian sering dimonitor tiap 5 hingga 10 menit

dengan *glucose analyzer*. Selain itu dekstrosa 20% juga diadministrasikan secara intravena untuk mempertahankan kadar glukosa darah pada rentang normal (euglikemia) seperti ditunjukkan pada gambar 5 (Park, Gautier and Chon, 2021).

HOMA-IR merupakan indeks yang sederhana dan tidak invasif untuk menilai resistensi insulin. Namun pada pasien DM yang menerima terapi insulin, penggunaan indeks ini memerlukan validasi lebih lanjut. HOMA-IR dapat menggantikan *euglycemia clamp* untuk mendeteksi resistensi insulin tetapi tidak semua fasilitas kesehatan memiliki sumber daya untuk memeriksa kadar insulin plasma sebagai komponen perhitungan HOMA-IR. Pemeriksaan kadar insulin memiliki harga yang relatif mahal di Indonesia. HOMA-IR memiliki korelasi yang kuat dengan hasil dari teknik *clamp* yang menjadi pemeriksaan baku emas resistensi insulin. Rumus perhitungan nilai HOMA-IR adalah sebagai berikut (Park, Gautier and Chon, 2021):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mmol/L)} \times \text{Insulin } (\mu\text{U/L})}{22,5}$$

ATAU

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mg/dL)} \times \text{Insulin } (\mu\text{U/L})}{405}$$



*Denominator* sebesar 22,5 merupakan faktor normalisasi. *Cut-off* HOMA-IR sangat bervariasi dan bergantung pada ras, usia, jenis kelamin, penyakit dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. *Cut-off* penentuan adanya resistensi insulin berdasarkan kesepakatan internasional, baik pada dewasa maupun remaja dengan menggunakan indeks HOMA-IR belum ada hingga saat ini. *Cut-off* HOMA-IR dari hasil studi di Indonesia cenderung lebih tinggi dari studi yang dilakukan oleh Cheng *et al.*, yang hanya sebesar 2,3 (persentil  $\geq 75$ ) pada populasi Taiwan berusia menengah-tua. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh adanya perbedaan usia dan etnis. Studi Kurniawan *et al.* sebelumnya juga melaporkan *cut-off* yang berbeda, yaitu sebesar 3,75, untuk mendefinisikan resistensi insulin pada dewasa laki-laki berusia muda (Kurniawan *et al.*, 2018). Studi yang dilakukan oleh Gutch *et al.* (2015) mengungkapkan bahwa kadar normal dari HOMA-IR adalah  $< 2,5$ . Nilai *threshold* HOMA-IR dalam mengidentifikasi resistensi insulin dari sebuah studi adalah sebesar  $> 3,22$  untuk individu yang mengalami pubertas dan  $> 2,91$  untuk dewasa yang mengalami post-pubertas (da Silva *et al.*, 2023). HOMA-IR memiliki kekurangan berupa sensitivitas insulin pada subjek yang menerima insulin memerlukan validasi lebih lanjut (lesselam *et al.*, 2021; Park, Gautier and Chon, 2021).



Penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan *et al.*, melaporkan bahwa indeks HOMA-IR pada pria dengan obesitas sentral lebih tinggi

dibandingkan non-obesitas sentral. Penelitian lain yang dilakukan oleh Kurniawan *et al.*, pada subjek wanita non-*menopause*, menemukan bahwa HOMA-IR berkorelasi positif dengan Index IMT, massa badan, lemak visceral dan persentase lemak tubuh. Hasil studi Kurniawan *et al.* tersebut menyimpulkan bahwa resistensi insulin memiliki korelasi yang kuat dengan semua pengukuran antropometri, tetapi korelasi kurang signifikan dengan persentase lemak tubuh (Kurniawan *et al.*, 2020).

Salah satu kemungkinan mengapa persentase lemak memiliki nilai prediktif yang sedikit lebih lemah dibandingkan parameter lain adalah karena parameter ini tidak hanya mengukur *White Adipose Tissue* (WAT), yang utamanya tersusun atas *Visceral Adipose Tissue* (VAT) tetapi juga mengukur *Brown Adipose Tissue* (BAT) yang tidak berkaitan dengan resistensi insulin. HOMA-IR hanya merefleksikan resistensi insulin pada hepar di kondisi basal dan tidak mendeskripsikan secara penuh resistensi insulin pada organ perifer lain yaitu lemak dan otot seperti yang metode referensi euglikemik lakukan (Kurniawan *et al.*, 2018, 2020).

## E. Diabetes Melitus

### 1. Definisi



Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) akibat kegagalan aksi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penyakit ini bersifat kronis

dan jumlah penderitanya terus meningkat di seluruh dunia seiring dengan bertambahnya jumlah populasi, usia, prevalensi obesitas dan penurunan aktivitas fisik. Hiperglikemia dapat tidak terdeteksi karena penyakit DM tidak menimbulkan gejala (asimtomatik) dan sering disebut sebagai pembunuh manusia diam-diam "*Silent Killer*" dan menyebabkan kerusakan vaskular sebelum penyakit ini terdeteksi. Ormazabal, V. et al. (2018)

Diabetes Melitus terbagi menjadi dua kategori yaitu DM Tipe 1 dan DM Tipe 2 yang disebut insulin dependen atau *juvenile/childhood-onset* diabetes yang ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Diabetes tipe 2 disebut *non-insulin dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Diabetes Melitus tipe 2 merupakan 90% dari seluruh penderita diabetes dan jenis yang paling banyak dijumpai. Biasanya terjadi pada usia 45 tahun, tetapi bisa pula timbul pada usia diatas 20 tahun. Pada DM tipe 2, pankreas masih dapat membuat insulin tetapi kualitas insulin yang dihasilkan buruk dan tidak dapat berfungsi dengan baik sebagai kunci untuk memasukkan glukosa ke dalam sel akibatnya glukosa dalam darah meningkat. Kemungkinan lain terjadinya pada DM tipe 2 sel jaringan tubuh dan otot

penderita tidak peka atau sudah resisten terhadap insulin sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya tertimbun dalam



peredaran darah. Keadaan ini umumnya terjadi pada pasien yang gemuk atau mengalami obesitas (Ormazabal, V. et al. (2018).

## 2. Epidemiologi

Insiden dan prevalensi DM setiap tahunnya terus meningkat, lebih dari 392 juta orang di dunia menderita DM pada tahun 2013 di perkirakan akan meningkat ke seluruh dunia pada tahun 2035 menjadi 592 juta penderita. Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita 8,4 juta terbesar di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Studi WHO dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menunjukkan hasil yang serupa yaitu adanya peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM Tipe 2, baik di dunia maupun di Indonesia menurut WHO (2014), Indonesia memiliki jumlah penderita DM sebanyak 8,5 juta dari total penduduk dan diprediksi akan terus meningkat. Perhimpunan Endokrinologi Indonesia menyatakan terjadi peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030. Tingginya peningkatan prevalensi penderita DM Tipe 2 di Indonesia dari tahun ke tahun disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, pola makan yang tidak seimbang dan kurangnya aktivitas fisik atau olahraga (Ndraha, 2014).



### Diagnosis

Diagnosis klinis DM ditegakkan bila ada gejala khas berupa polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak

dapat dijelaskan penyebabnya. Jika terdapat gejala khas dan pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg/dl diagnosis DM sudah dapat ditegakkan. Hasil pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP)  $\geq 126$  mg/dl juga dapat digunakan untuk pedoman diagnosis DM. Untuk pasien tanpa gejala khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan investigasi lebih lanjut yaitu GDP  $\geq 126$  mg/dl, GDS  $\geq 200$  mg/dl pada hari yang lain atau hasil Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)  $\geq 200$  mg/dl (Ndraha, 2014).

#### 4. Patogenesis

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 tahap yaitu:

- a. Rusaknya sel  $\beta$  pankreas karena pengaruh (virus dan zat kimia)
- b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas
- c. Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Ormazabal, V. et al. (2018).

#### 5. Gejala



Diabetes Melitus sering disebut sebagai *the great iminator*, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh manusia serta

menimbulkan berbagai macam keluhan yang bervariasi. Diabetes Melitus dapat timbul secara perlahan-lahan sehingga penderita tidak menyadari akan adanya perubahan seperti sering merasa haus, banyaknya urin yang keluar menyebabkan cairan tubuh berkurang sehingga kebutuhan akan air minum terus meningkat. Di samping itu juga ada keluhan sering buang air (poliuria). Hal ini terjadi karena tingginya kadar gula dalam darah yang dikeluarkan lewat ginjal selalu diiringi oleh air atau cairan tubuh maka buang air kecil menjadi lebih banyak. Tidur di malam hari kerap terganggu karena harus bolak-balik ke kamar mandi. Pasien akan lebih sering merasakan lapar (polifagia), lelah (fatigue) muncul karena energi menurun akibat berkurangnya glukosa dalam jaringan/sel kadar gula dalam darah yang tinggi tidak bisa optimal masuk dalam sel disebabkan oleh menurunnya fungsi insulin sehingga orang tersebut kekurangan energi. Rasa lelah yang dialami pasien disertai pusing, keringat dingin dan tidak bisa konsentrasi hal tersebut disebabkan oleh menurunnya kadar gula. Pasien akan merasakan gatal-gatal yang disebabkan oleh mengeringnya kulit (gangguan regulasi cairan tubuh) sehingga membuat kulit mudah luka dan gatal. Gangguan sensorik pada saraf perifer akan menyebabkan k

di kaki dan tangan. Pasien dapat terkena komplikasi pada gangguan penglihatan mata sehingga penglihatan berkurang yang disebabkan oleh perubahan cairan dalam lensa mata. Pandangan akan



tampak berbayang disebabkan adanya kelumpuhan 19 pada otot mata selain itu terdapat gangguan komplikasi seperti pada ginjal, hati, saraf dan lain-lain. Meningkatnya berat badan berbeda dengan DM Tipe 1 yang kebanyakan mengalami penurunan berat badan, penderita DM Tipe 2 seringkali mengalami peningkatan berat badan. Hal ini disebabkan terganggunya metabolisme karbohidrat karena hormon lainnya juga terganggu (Mahendra, 2018).

## 6. Komplikasi

Diabetes Melitus yang tidak terkontrol dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyebab utama dari *End-Stage Renal Disease (ESRD)*, *on traumatic lowering amputation*, dan *adult blindness* (Ormazabal, V. et al. (2018). Komplikasi tersebut antara lain:

### a. Kerusakan saraf (Neuropati)

Neuropathy adalah salah satu komplikasi dari DM. Kerusakan pada sistem saraf ini lebih mengacu pada saraf sensorik, menimbulkan rasa sakit, kesemutan, serta baal pada kaki dan tangan. Diabetes Melitus tipe 2 juga bisa mengganggu fungsi saraf autonom (saraf vegetatif) yang mempengaruhi fungsi organ seperti organ pencernaan (sakit maag, mual, kembung, obstipasi, dan diare), keluhan pada jantung (berdebar dan sesak nafas),



gangguan pada saluran kemih (incontinensia dan infeksi kandung kemih) serta gangguan pada aktivitas seksual serta gangguan psikologis.

b. Gangguan mata (Retinopati)

Retinopathy disebabkan memburuknya kondisi mikro sirkulasi sehingga terjadi kebocoran pada pembuluh darah retina. Hal ini bahkan bisa menjadi salah satu penyebab kebutaan. Retinopati sebenarnya merupakan kerusakan yang unik pada diabetes karena selain oleh gangguan mikrovaskuler, penyakit ini juga disebabkan adanya biokimia darah sehingga terjadi penumpukan zat-zat tertentu pada jaringan retina. Katarak dan glaukoma juga merupakan salah satu dari komplikasi mata pada pasien DM.

c. Gangguan fungsi jantung

Gangguan pada pembuluh darah akan mengakibatkan aliran darah ke jantung terhambat atau terjadi iskemia ,timbul angina pectoris bahkan pada akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung.

d. Gangguan fungsi pembuluh otak

Pasien sering merasakan berat di belakang kepala, leher, dan pundak, vertigo, serta pendengaran dan penglihatan terganggu. Jika hal ini dibiarkan, gangguan neurologis akan muncul, misalnya



dalam bentuk stroke yang disebabkan oleh penyumbatan atau perdarahan.

e. Gangguan pembuluh darah di kaki

Berkurangnya sirkulasi darah dan oksigen ke kaki atau betis menyebabkan rasa sakit di betis muncul sewaktu berjalan kaki. Pasien harus berhenti atau duduk untuk menghilangkan rasa sakit tersebut. Selain penyumbatan pembuluh darah besar pada kaki, mikro sirkulasi di kaki juga mudah terhambat. Hal ini adalah penyebab utama gangren yang sering diderita oleh pasien DM (Ormazabal, V. et al. (2018)).

## F. Gremlin-1

Gremlin-1 adalah antagonis *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) yang disekresikan dan memainkan peran penting dalam regulasi pembentukan jaringan dan perkembangan embrionik. Sejak identifikasi pertama pada tahun 1997, Gremlin-1 telah terbukti sebagai faktor multifungsi yang terlibat dalam penyembuhan luka, inflamasi, kanker dan fibrosis jaringan. Aktivitas Gremlin-1 dimediasi oleh interaksinya dengan BMP atau dengan reseptor membran seperti Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) atau Heparin Sulfate Proteoglycans (HSPG). Bukti yang berkembang telah mengamati peran sentral



Gremlin-1 dalam homeostasis *adipose tissue* (AT). Gremlin-1 adalah protein yang merupakan bagian dari *Differential screening selected gene Abberative in Neuroblastoma* (DAN) family dari BMP *inhibitors*, yang memiliki bioaktivitas mirip dan bersifat antagonis terhadap BMP *belonging* hingga *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) *superfamily*. Bone Morphogenetic Protein merupakan molekul pensinyalan yang termasuk ke dalam *superfamily TGF- $\beta$* , yang terlibat di dalam berbagai aksi biologis termasuk osteogenesis, adipogenesis, metabolisme serta pensinyalan insulin. Studi pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa baik pada jaringan adiposa dan serum, kadar BMP mengalami peningkatan pada kondisi obesitas. Peningkatan kadar BMP dari adiposit *mature* akan menyediakan sinyal *feedback* untuk merekrut adiposit baru. Aktivitas BMP diregulasi oleh beberapa antagonis seperti Gremlin-1, Noggin dan lainnya. Jalur BMP mengarahkan diferensiasi dan *browning* dari WAT dan beraksi melawan obesitas. Gremlin-1 dilaporkan sebagai antagonis sinyal insulin di dalam adiposit, sel hepar dan otot skelet manusia. (Hedjazifar *et al.*, 2020; Al-Regaiey *et al.*, 2022).



## F.1. Gremlin-1 dalam Perkembangan dan Fungsi Jaringan Adiposa

Gremlin-1 diekspresikan dalam AT manusia pada tingkat yang lebih tinggi pada lemak omental dan visceral daripada AT subcutaneous. Gremlin-1 diekspresikan dalam preadiposit manusia secara *in vitro*, menurun pada fase awal adipogenesis dan dipulihkan pada tahap selanjutnya. Demikian pula, ekspresi mRNA Gremlin-1 dalam preadiposit murine 3T3-L1 menurun pada fase awal (d3-d10) adipogenesis dan protein yang disekresikan ditemukan dalam media kultur adiposit yang terdiferensiasi secara terminal. Secara keseluruhan, data *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan peran sentral gremlin-1 selama adipogenesis. (Hedjazifar *et al.*, 2020; Al-Regaiey *et al.*, 2022).

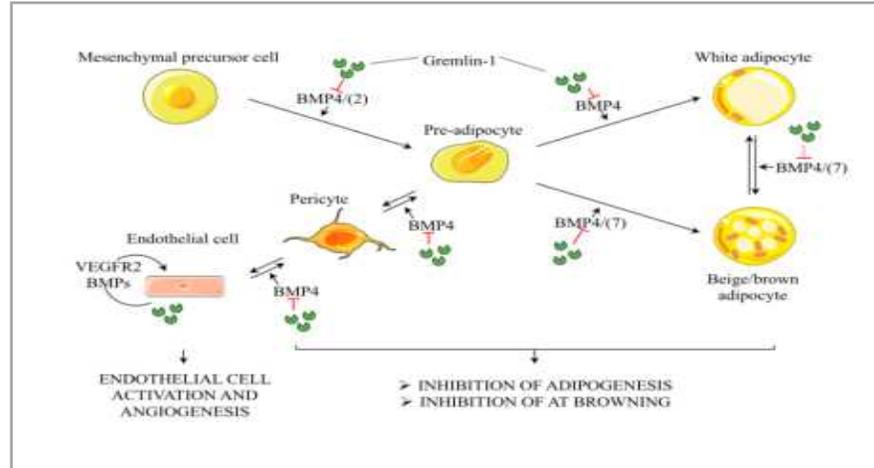
Gremlin-1 juga berperan dalam BAT dengan menghambat BMP. Gremlin-1 pada preadiposit meningkatkan regulasi beberapa penanda BAT seperti ZIC1 dan UCP1 dan meningkatkan jumlah mitokondria. Gremlin-1 diperlukan untuk mencegah BAT dengan menghambat BMP. Namun, efek pencoklatan BMP masih diperdebatkan dan berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa faktor ini menghambat thermogenesis dan pencoklatan AT. Meskipun demikian Gremlin-1 juga dapat merusak perkembangan sel lemak coklat dengan menghilangkan kemampuan BMP menuju



BAT (Gambar 6). Dengan demikian Gremlin-1 merupakan target yang menarik yang dapat dieksploitasi untuk meningkatkan AT *browning* atau untuk mengatasi resistensi BMP AT yang terjadi pada gangguan metabolisme. (Grillo et al., 2023)

Gremlin-1 adalah regulator penting angiogenesis melalui penghambatan BMP dan aktivasi VEGFR2. Setelah disekresikan, Gremlin-1 bisa mengatur proses angiogenik yang terjadi selama remodeling AT. Dalam hal ini keadaan redox ekstraseluler AT dapat mengatur fungsi Gremlin-1 sebagai agonis VEGFR2. Gremlin-1 dapat mempengaruhi aktivitas sel imun. Selain itu Gremlin-1 juga mengintervensi dalam pemeliharaan fenotip adiposit dan dalam konversi endotelial-pericyte-preadipocyte reversibel dengan menentang aktivitas BMP. Secara keseluruhan menunjukkan bahwa Gremlin-1 dapat mengatur pengembangan AT dan homeostasis. (Hedjazifar *et al.*, 2020; Al-Regaiey *et al.*, 2022).





**Gambar 6.** Peran gremlin-1 dalam adipogenesis, konversi endotel-pericyte-preadipocyte dan remodeling homeostatis AT. (Grillo et al., 2023)

Pada pasien DM Tipe 2 kadar Gremlin-1 ditemukan meningkat dibandingkan dengan populasi sehat dan berkorelasi positif dengan persentase lemak tubuh serta resistensi insulin. Sebuah studi menemukan bahwa Gremlin-1 memiliki peran penting di dalam kontrol glikemik dan adipositas tubuh di dalam patofisiologi obesitas dan DM Tipe 2. Gremlin-1 dapat menjadi penanda yang menjanjikan dan target terapi pada obesitas dan DM Tipe 2 (Hedjazifar *et al.*, 2020; Al-Regaiey *et al.*, 2022). Sebuah studi menilai peran Gremlin-1 sebagai regulator kunci di dalam patogenesis PCOS, yang memberikan harapan di masa depan mengenai target terapi baru untuk menangani PCOS (Koroglu *et al.*, 2019).



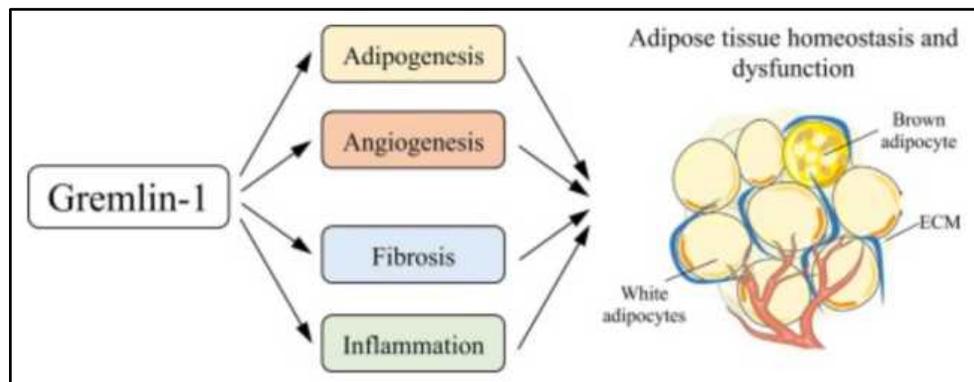
inhibisi terhadap jalur sinyal BMP2/4-*TGF-β*. Adipokin ini memiliki efek pada sensitivitas insulin. Peningkatan kadar Gremlin-1 telah menunjukkan terjadinya resistensi insulin pada otot skelet, adiposit dan hepatosit. Sebuah studi yang bertujuan untuk melihat efek Gremlin-1 pada metabolisme lipid hepar di bawah kondisi hiperlipidemia dan mengeksplorasi mekanisme molekuler terkait Gremlin-1 menemukan adanya peningkatan ekspresi Gremlin-1 pada adiposit visceral. Gremlin-1 rekombinan meningkatkan akumulasi lipid, lipogenesis dan penanda stres retikulum endoplasma pada hepatosit primer yang dikultur. Hasil terapi dengan Gremlin-1 menunjukkan peningkatan pada ekspresi EGFR dan fosforilasi mTOR, serta penurunan penanda *autophagy*. EGFR atau *rapamycin* siRNA menurunkan efek Gremlin-1 pada deposisi lipid lipogenik dan stres retikulum endoplasma di hepatosit yang dikultur. Peningkatan Gremlin-1 melalui vena menginduksi protein lipogenik dan stres retikulum endoplasma, serta memberikan supresi *autophagy* pada hepar mencit uji. Supresi Gremlin-1 melalui transfeksi *in vivo* menurunkan dampak diet tinggi lemak pada metabolisme lipid hepar, stres retikulum endoplasma, dan *autophagy* pada mencit. Hasil ini menunjukkan bahwa adipokin Gremlin-1 mendukung adanya stres retikulum endoplasma hepar karena gangguan *autophagy* yang kemudian



menyebabkan steatosis hepar pada kondisi obesitas. Studi ini menunjukkan bahwa menarget Gremlin-1 dapat menjadi pendekatan terapeutik yang potensial untuk menangani penyakit metabolik (Hedjazifar *et al.*, 2020; Choi *et al.*, 2023).

## F.2 Gremlin-1 dalam Disfungsi Adipose Tissue

Disfungsi AT adalah peristiwa patogenik dalam perkembangan sindrom metabolik, obesitas dan lipodistrofi, semua kondisi yang terkait dengan gangguan penyimpanan lipid dan homeostasis metabolik. Gremlin-1 yang disekresikan oleh AT telah terbukti mengontrol fungsi adiposit dan metabolisme dalam kondisi patologis yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa protein ini dapat berpartisipasi dalam patogenesis disfungsi AT seperti yang ditunjukkan pada gambar 7. (Grillo *et al.*, 2023).



**Gambar 7.** Peran Gremlin-1 (Grillo *et al.*, 2023)



### F. 3 Gremlin-1 pada Obesitas

Pada obesitas keseimbangan energi positif kronis menghasilkan ekspansi WAT yang cepat. Hipertrofi adiposit meningkatkan stres seluler, menderegulasi flux asam lemak, mengubah ekspresi adipokin dan menarik sel imun. *Adipose Tissue* disfungsi ditandai dengan pembentukan struktur seperti mahkota yaitu makrofag yang mengelilingi adiposit yang mati dan membersihkan sisanya. Selain itu, makrofag mengeluarkan cytokine  $TNF\alpha$ , *inducible Nitric Oxide Synthase* ( iNOS ), dan IL-6 yang menginduksi sel induk adiposa untuk berdiferensiasi menjadi sel pro inflamasi. Selama ekspansi AT yang cepat hipoksia dapat terjadi. Dalam kondisi ini *Hypocrin Inducible Factor-1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ) menginduksi program transkripsi yang meningkatkan regulasi gen pro-fibrotik seperti komponen *Extracellular Matrix* (ECM) termasuk kolagen dan enzim pengubah ECM. Semua peristiwa ini pada akhirnya menyebabkan fibrosis AT. Fibrosis mengurangi plastisitas AT, menyebabkan pengerasan jaringan dan tekanan mekanis adiposit yang pada akhirnya akan mendorong perubahan metabolisme yang mendalam. Kondisi AT yang fibrotik akan menurunkan sensitivitas.

Orillo *et al.*, 2023).



Berbagai kelas molekul berkontribusi pada patogenesis disfungsi AT dan mengontrol proses diferensiasi dan transdiferensiasi. Di antaranya literatur yang tersedia telah mengamati peran sentral Gremlin-1. Ekspresi Gremlin-1 pada AT secara nyata meningkat pada pasien dengan obesitas hipertrofik. Dengan demikian, ekspresinya berkorelasi positif dengan ukuran adiposit baik *in vitro* dan *in vivo* serta dengan IMT dan persentase lemak tubuh. (Grillo *et al.*, 2023).

Pada pasien dengan obesitas Gremlin-1 yang bersirkulasi meningkat dan levelnya merupakan indikator yang baik untuk kesehatan metabolisme. Dengan demikian serum Gremlin-1 dapat dimanfaatkan untuk memantau fungsi metabolisme pasien sebagai respons terhadap intervensi terapeutik. Selama disfungsi AT aktivasi atau penghambatan VEGFR2 oleh Gremlin-1 juga dapat memainkan peran penting. Sistem VEGF/VEGFR2 memainkan peran penting dalam mengatur angiogenesis, peradangan, dan pencoklatan pada AT. Gangguan sistem ini menghasilkan perubahan signifikan dalam patofisiologi AT. Dengan demikian ekspresi berlebih Gremlin-1 pada AT pasien obesitas dapat menyebabkan perubahan pensinyalan VEGFR2 dengan konsekuensi signifikan pada fungsi AT. Kapasitas Gremlin-1 untuk mengatur pemanfaatan leukosit melalui aktivasi



VEGFR2 juga dapat berperan dalam disfungsi AT. (Grillo *et al.*, 2023)

#### F.4 Gremlin-1 sebagai Adipokin Endokrin

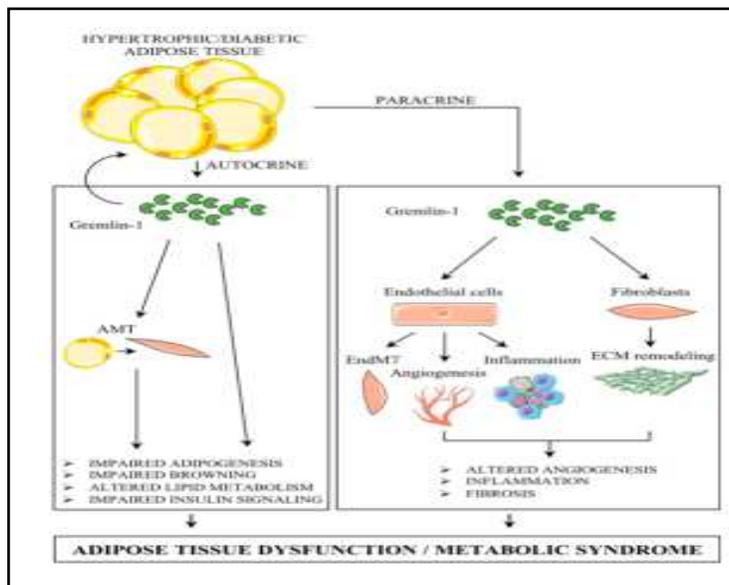
Gremlin-1 diregulasi di AT selama obesitas dan gangguan metabolisme. Melalui mekanisme autocrine, Gremlin-1 dapat mengatur ukuran adiposit, merusak adipogenesis WAT dan BAT dan mengubah metabolisme lipid dan glukosa. Secara bersamaan, Gremlin-1 dapat bertindak secara paracrine pada EC dan fibroblas AT, memicu angiogenesis, peradangan, dan remodeling ECM. Pada gilirannya, perubahan ini dapat berkontribusi pada fibrosis AT, yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi AT dan sindrom metabolik (Gambar 8). (Grillo *et al.*, 2023).

Berbagai penelitian telah melaporkan tentang hubungan tingkat sirkulasi Gremlin-1 dengan berbagai kondisi patologis. Pada kebanyakan kasus, Gremlin-1 telah dilihat sebagai biomarker yang ketika terdeteksi di aliran darah menunjukkan produksinya yang masif di jaringan perifer dan menunjukkan bahwa Gremlin-1 adalah adipokin endokrin yang terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. (Grillo *et al.*, 2023).



Gremlin-1 yang bersirkulasi dan ekspresinya dalam AT korelasi dengan resistensi insulin yang dinilai oleh klem euglycemic

dan indeks HOMA-IR. Gremlin-1 ekstraseluler yang disekresikan merusak pensinyalan insulin dalam sel adiposa, hepatosit, dan sel otot dan sangat mengurangi penyerapan glukosa pada stimulasi insulin pada ketiga jenis sel. Ini menunjukkan bahwa Gremlin-1 yang bersirkulasi terlibat dalam kontrol sistemik metabolisme glukosa, menargetkan jaringan sensitif insulin utama. (Grillo *et al.*, 2023).



**Gambar 8.** Hipotesis peran patogenetik Gremlin-1 dalam disfungsi AT. (Grillo *et al.*, 2023)

