

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Obesitas merupakan faktor pemicu diabetes yang berhubungan dengan resistensi insulin. Pada individu yang mengalami obesitas, jumlah asam lemak non-esterifikasi, gliserol, hormon, dan sitokin proinflamasi yang terlibat dalam proses resistensi insulin dilepaskan oleh jaringan adiposa. Selain itu, stres retikulum endoplasma, hipoksia jaringan adiposa, stres oksidatif, lipodistrofi dan genetik berperan dalam resistensi insulin.¹ Obesitas dapat menyebabkan inflamasi sistemik dan lokal hingga dapat terjadi resistensi insulin, inflamasi terjadi diberbagai jaringan termasuk jaringan adiposa meskipun mekanismenya belum jelas.^{1,2} Orang yang mengalami obesitas mempunyai distribusi kadar lemak tubuh yang berbeda, profil metabolisme dan tingkat kardiovaskular terkait dengan risiko metabolik. Obesitas sentral memiliki risiko yang lebih besar terkena diabetes dan kejadian kardiovaskular dibandingkan obesitas perifer. Lemak visceral perut di mesenterium dan omentum, dikenal sebagai lemak visceral, berbeda dari yang ada di area subkutan (lemak subkutan).² Pasien dengan sindrom metabolik *subcutaneous adipose tissue* (SAT) mengalami peningkatan makrofag, peningkatan adipokin yang disekresi oleh SAT dan penurunan sekresi adiponektin

hubungan dengan proinflamasi dan resistensi insulin.³ Endokrinopati SAR, dan *overflow* energi dapat meningkatkan *visceral adipose tissue* (VAT) dan



mengakibatkan peningkatan obesitas sentral, yang terlibat terhadap penyakit metabolik dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.³

Penyakit kardiovaskuler adalah penyebab utama kematian pada individu dengan sindrom metabolik dan resistensi insulin. Saat individu mengalami obesitas, lemak terakumulasi pada jaringan subkutan, namun karena kelebihan kalori, lemak cenderung terakumulasi juga pada organ lain, seperti pada hati, pankreas, otot dan juga jantung. Pada daerah dada, lemak terakumulasi terutama di sekitar jantung, sebagai *epicardial adipose tissue* (EAT), *extra-pericardial adipose tissue* (PAT), dan juga dalam intrakardiomiosit (*intramyocardial triglyceride* (IMC-TG)). Sebagian besar studi tentang akumulasi lemak jantung pada manusia berfokus pada EAT karena posisi anatomisnya dekat dengan miokardium dan tanpa batas ke arteri korona.⁴ Seperti yang telah ditunjukkan pada organ lainnya, penumpukan lemak ektopik berhubungan dengan lipotoksisitas, gangguan lokal dan metabolisme sistemik, resistensi insulin, disfungsi kardiak, aterosklerosis dan inflamasi sistemik.⁴

Epicardial adipose tissue memiliki keterkaitan erat dengan kelainan metabolik, aterosklerosis, dan sindrom koroner akut.⁵ *Epicardial adipose tissue* adalah bagian dari lemak viseral yang disimpan dalam kantung perikard jantung, di antara lapisan viseral pericardium dan dinding luar miokardium,^{5,6} khususnya di sulkus atrioventrikular, dinding lateral ventrikel kanan, dan disekitar arteri koroner,⁷ EAT berasal dari gis yang sama dengan *intra abdominal visceral adipose tissue*,⁶ oleh karenaipun EAT hanya mewakili 1% dari total massa lemak tubuh dalam kondisi namun berperan penting dalam patofisiologi dari penyakit kardiovaskuler



yang terkait dengan risiko obesitas.⁶ *Epicardial adipose tissue* adalah depot lemak visceral jantung yang membentuk sekitar 20% dari total massa jantung dan 80% mencakup jaringan permukaan jantung.⁵

Epicardial adipose tissue memiliki fungsi endokrin, parakrin, vasokrin dan karakteristik inflamasi yang dikaitkan dengan sindrom metabolik, resistensi insulin, penyakit arteri koroner, dan hipertensi. Oleh karena itu, melakukan pengukuran ketebalan EAT menjadi sangat penting. Ketebalan EAT dapat dilakukan dengan *transthoracic echocardiography*, *cardiac computed tomography* (CT), dan metode *cardiac magnetic resonance imaging* (MRI). Evaluasi dengan ekokardiografi transtorasik merupakan pilihan utama karena mempunyai banyak keunggulan seperti ketersediaan yang mudah, biaya murah, tidak ada paparan radiasi, cepat dan reproduksibilitas. Pengukuran EAT dengan ekokardiografi pertama kali digambarkan oleh Lacobellis dan kawan-kawan pada tahun 2003.⁷

Insulin adalah hormon peptida yang disekresikan oleh sel β pada pulau Langerhans pankreas, mempertahankan glukosa darah normal dengan memfasilitasi pengambilan glukosa seluler, regulasi karbohidrat, lipid, dan metabolisme protein dan mendorong pembelahan dan pertumbuhan sel melalui efek mitogeniknya.⁸ Istilah resistensi insulin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1936 untuk menjelaskan gangguan metabolisme yang ditandai dengan penurunan respon seluler terhadap



Resistensi insulin didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana tingkat insulin tau meningkat menyebabkan respon biologis yang melemah, secara klasik pada gangguan sensitivitas terhadap glukosa disposal yang dimediasi

insulin.⁸ Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab utama kematian pada populasi dewasa di seluruh dunia, dengan perkiraan prevalensi 33% pada orang dewasa di Amerika Serikat pada tahun 2050.⁹ Prevalensi resistensi insulin bervariasi di tiap negara. Studi menunjukkan bahwa perkiraan paling rendah diantara orang dewasa Eropa dengan prevalensi 15.5%, sementara tingkat prevalensi yang tinggi dilaporkan di negara lain 23.3%, 39.1%, dan 46.5% di Thailand Texas-Amerika Serikat dan Venezuela. Lebanon dilaporkan memiliki tingkat prevalensi yang tinggi dibandingkan negara lain mencapai 44.6% diantara sampel nasional dewasa dengan usia rata-rata 41.0 ± 15.5 tahun.¹⁰

Terdapat hubungan yang bermakna antara ketebalan EAT, resistensi insulin dan penyakit arteri koroner. Meningkatnya ketebalan EAT dipikirkan karena hipertrofi adiposit dan kemampuan diferensiasi praadiposit yang rendah. Proses ini menggabungkan inflamasi, resistensi insulin dan pelepasan *free fatty acid* (FFA). Selain itu, inflamasi EAT juga dapat menyebabkan resistensi insulin dan melepaskan molekul yang dapat berinteraksi dengan endotel atau sel miokard.¹¹

Resistensi insulin dievaluasi melalui *Homesostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) dilakukan dengan pengambilan insulin puasa dan glukosa plasma [$\text{insulin puasa } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glukosa plasma saat admisi (mmol/L)}/22.5$].^{12,13}

Taro Narumi dkk (2013) pada penelitian terhadap 624 pasien yang menjalani *1 tomography multidetector* antara Januari 2009 dan Juni 2011, dengan 385 pasien obesitas dan sindroma metabolik, didapatkan hasil 102 subjek resistensi insulin dan 88 subjek dengan penyakit arteri koroner. Volume EAT



secara independen berkaitan dengan resistensi insulin dan penyakit arteri koroner bahkan pada subjek non obesitas tanpa sindroma metabolik.¹⁴

Gianluca Lacobellis dan Frida Leonetti (2013) penelitian pada 30 subjek obesitas dengan indeks massa tubuh 43.91 kg/m² menjalani ekokardiogram transtorakal untuk mengevaluasi ketebalan jaringan adiposa epikardial. Penelitian menunjukkan hasil bahwa EAT secara signifikan berhubungan dengan resistensi insulin pada obesitas.¹⁵

Maria J dkk (2014) pada penelitian *cross sectional* terhadap 34 wanita postmenopause dengan atau tanpa sindroma metabolik. Semua peserta menjalani ekokardiogram transtorakal dan *body composition analysis*. Didapatkan ketebalan lemak epikardial yang diukur dengan ekokardiografi berhubungan dengan jaringan adiposa dan parameter obesitas lainnya. Jaringan adiposa epikardial lebih tinggi pada wanita postmenopause dengan sindroma metabolik. Oleh karena itu, penilaian ekokardiografi lemak epikardial merupakan penanda yang sederhana dan dapat diandalkan untuk risiko kardiovaskuler pada wanita post menopause.¹²

Berdasarkan latar belakang diatas, maka kami tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengevaluasi hubungan antara ketebalan EAT dengan resistensi insulin pada dewasa muda non diabetes di Makassar. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang hubungan ketebalan EAT dengan

insulin sehingga dapat membantu dalam pencegahan resistensi insulin.



I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka yang menjadi rumusan masalah penelitian adalah: Apakah terdapat hubungan antara ketebalan *epicardial adipose tissue* dan resistensi insulin pada dewasa muda non diabetes.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui hubungan antara ketebalan *epicardial adipose tissue* dengan resistensi insulin pada dewasa muda non diabetes

I.4 MANFAAT PENELITIAN

Memberikan data serta gambaran mengenai ketebalan *epicardial adipose tissue* dengan resistensi insulin pada dewasa muda non diabetes

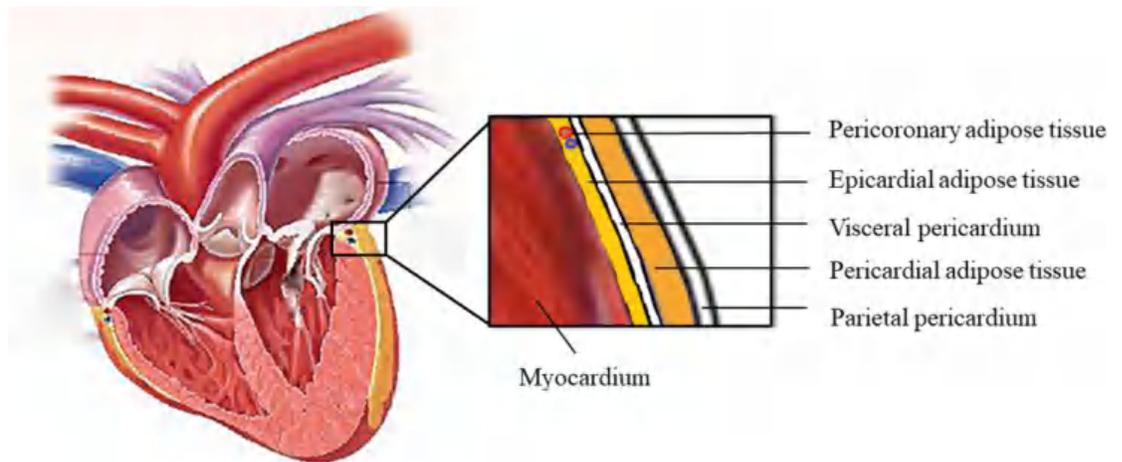


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 *Epicardial Adipose Tissue*

Epicardial adipose tissue (EAT) disebut sebagai lemak epikardial, merupakan jaringan viseral adiposa. *Epicardial Adipose Tissue* terletak di antara miokardium dan viseral perikardium, ditemukan dalam alur atrioventrikuler dan interventrikuler jantung manusia dewasa.^{6,11} *Epicardial Adipose Tissue* secara anatomis dan fungsional berdekatan dengan miokardium dan arteri koroner dan disuplai oleh arteri koroner,¹⁶ sebagian besar terlokalisasi pada *cardiac base* dan *apex*.¹⁷ *Epicardial Adipose Tissue* berasal dari *splanchnopleuric mesoderm* terdiri dari adiposit, ganglia, saraf, dan inflamasi, stromovaskular, dan sel imun. Adiposit epikardial lebih kecil dari adiposit di subkutan dan adiposit viseral lainnya.¹⁶



ambar 1. Anatomi *Epicardial Adipose Tissue*¹⁷



Secara fisiologis EAT memainkan peran kardioprotektif dengan memberikan perlindungan mekanis pada jantung, sebagai sumber energi untuk miokardium selama kebutuhan energi meningkat, mampu mengatur kadar asam lemak bebas dalam arteri koroner dan akumulasi racun kadar lipid dalam kardiomyosit serta memproduksi adipokin anti inflamasi.^{16,17,18,19} Selain itu, jantung memiliki fungsi termogenik yaitu melindungi jantung dari hipotermia. Berdasarkan aspek embriologi histologi dan fungsional jaringan adiposa dibagi menjadi dua kelompok besar *white* dan *brown adipose*, EAT pada dasarnya merupakan *white adipose* tetapi juga memiliki ciri seperti *brown adipose* melepaskan berbagai mediator melalui ekspresi gen. *Epicardial adipose tissue* mempunyai asal embriologi yang sama dari omentum dan mesenterika jaringan adiposa yang menghasilkan sitokin sebanding dengan jaringan adiposa visceral pada perut.^{17,18,20}

Pada orang dewasa normal, EAT terkonsentrasi di *atrioventricular* (AV) dan *interventricular* (IV) dan di sepanjang alur utama cabang dari arteri koroner dan disekitar atrium, pada dinding *right ventricle* (RV) dan apex *left ventricle* (LV). EAT berfungsi untuk menangkap dan menyimpan FFA dan untuk melindungi kardiomyosit dari paparan FFA yang berlebihan pada arteri koroner selama peningkatan energi, selain itu juga untuk melepaskan FFA sebagai sumber ATP langsung untuk miokardium selama dibutuhkan.^{17,21,22} Selain berperan sebagai depot energi, EAT

merupakan produk vasoaktif yang mengatur tonus arteri koroner untuk inflamasi masuknya FFA, selain itu FFA mengikat protein-4 dan juga berfungsi



sebagai organ endokrin yang mengatur homeostatis jantung. Ada dua mekanisme klasik antara miokardium dan EAT yaitu vasokrin dan parakrin.

Tabel 1. Fungsi Fisiologi dari faktor vasoprotektif EAT⁵

FAKTOR	EFEK
Adiponectin	Vasodilatasi Endothelium-independent Inhibisi dari proliferasi otot polos pembuluh darah in vivo and in vitro melalui jalur yang bergantung pada AMPK Mencegah adhesi monosit ke HAECs Aktivasi dari fungsi eNOS dengan stimulasi fosforilasi dan peningkatan produksi BH4
Leptin	Dilatasi sakuran arteri yang bergantung pada endotel
Omentin-1	EAT dan kadar plasma omentin berkurang pada pasien diabetes Rekombinan omentin mencegah efek CM-EAT-DM pada kontraksi ARVC dan stimulasi insulin fosforilasi AKt-ser473
Nitric oxide	Vasodilatasi Endothelium-dependent
PAME	Vasodilatasi melalui stimulasi langsung dari saluran kalium VSMC
PGI2	Prostacylin yang diturunkan dari PVAT dapat menghambat disfungsi endotel dengan mengganggu vasokonstriksi yang diinduksi oleh asetilkolin

Mekanisme patofisiologis EAT diperantarai oleh sekresi vasokrin, parakrin proinflamasi dan FFA. Peningkatan massa EAT menyebabkan gangguan dan meningkatkan risiko sindrom metabolik. Ketebalan EAT dapat diukur



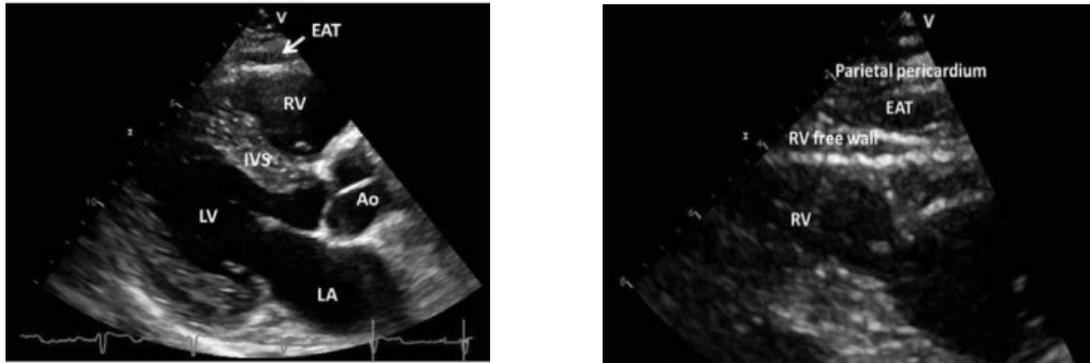
dengan ekokardiografi, *Computed tomography imaging*, dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) .^{16,17}

Tabel 2. Perbandingan antara teknik pencitraan evaluasi EAT¹⁷

Imaging Techniques	Ekokardiografi	CT Imaging	MRI
Ketersediaan	tersedia	tidak selalu tersedia	tidak selalu tersedia
Invasif	tidak invasif	minimal invasif	minimal invasif
Cost	<i>low</i>	<i>medium</i>	<i>high</i>
Radiasi	tidak	ya	tidak
Operator dependent	iya	tidak	tidak
Definisi	<i>low</i>	high	medium
Scan Time	cepat	cepat	lama
Keterbatasan pasien	Sangat gemuk	Alergi kontras	klaustrofobia
Attenuation quantification	tidak	ya	Tidak
Penilaian ketebalan EAT	ya	ya	Ya
Penilaian Volume EAT	tidak	ya	Ya
Kalsifikasi arteri koroner	tidak	ya	Ya

Evaluasi dengan ekokardiografi transtorakal memiliki banyak keuntungan seperti ketersediaan alat yang mudah, harga yang terjangkau, tidak ada paparan radiasi, cepat, dan reproduktifitas. *Epicardial Adipose Tissue* yang ditunjukkan oleh ekokardiografi transtorakal adalah area *echo-lucent* antara epikardium ventrikel kanan dan perikardium parietal, yang terlihat sebagai garis tebal di dinding bebas ventrikel kanan pada ekokardiografi.





Gambar 2. EAT pada ekokardiografi transtorakal⁷

Epicardial adipose tissue diukur dari *echo*-lucent antara ventrikel kanan dan pericardium parietal pada *parasternal short axis*. Pengukuran *parasternal long* dan *short axis* harus dirata-rata untuk mendapatkan ketebalan rata-rata lemak epikardial diidentifikasi sebagai ruang bebas diantara perikardial viseral dan miokardium yang diukur tegak lurus pada dinding bebas depan ventrikel kanan pada akhir fase diastolik.^{23,24} Belum ada nilai pasti yang dianggap normal untuk ketebalan EAT. Ketebalan EAT bervariasi dari minimal 1 mm hingga nilai maksimum terukur 23 mm. Laobellis dkk menemukan bahwa ketebalan EAT diukur selama akhir sistol minimal 1 mm dan maksimum 22.6 mm dengan nilai rata-rata 7 mm pada pria dan 6.5 mm pada wanita di antara individu yang dievaluasi dengan ekokardiografi standar. Dalam studi lain didapatkan nilai rata-rata 7.6 mm baik pada pria maupun wanita. Bertaso dkk menyarankan bahwa secara sistematis pengukuran tinjauan >5mm mewakili relevansi cutoff untuk menentukan peningkatan ketebalan EAT, terutama pada populasi yang rendah. Kemungkinan pengukuran >5mm pada akhir diastol bisa jadi nilai peningkatan EAT tapi nilai tersebut harus didukung dengan penelitian besar.^{7,23}



II.2 Resistensi Insulin

Istilah resistensi insulin di gambarkan sebagai suatu gangguan metabolisme yang ditandai dengan penurunan *responsive* seluler terhadap signaling insulin pada jaringan *dependent* insulin seperti otot, rangka, hati, dan jaringan adiposa.^{9,25}

Resistensi insulin di identifikasikan sebagai gangguan respon biologis terhadap stimulasi insulin pada jaringan target, terutama hati, otot, dan jaringan adiposa. Resistensi insulin merusak pembuangan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kompensasi produksi insulin sel beta dan hiperinsulinemia.²⁶ Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab utama kematian pada populasi dewasa di seluruh dunia dengan prediksi yang sangat mengkhawatirkan untuk masa depan dengan perkiraan prevalensi 33% pada orang dewasa di AS pada tahun 2050.⁹ Resistensi insulin dapat menyebabkan hiperglikemia, hipertensi, dyslipidemia, hiperurisemia, peningkatan penanda inflamasi, disfungsi endotel dan keadaan protrombik, diabetes melitus tipe 2 dan gangguan kardiovaskular termasuk EAT.^{4,26}

American College of Endocrinology mengidentifikasi kelainan fisiologis spesifik yang meningkatkan faktor risiko dari resisten insulin antara lain:^{23,26}

- Gangguan toleransi glukosa atau gangguan glukosa puasa
- Metabolisme asam urat yang tidak normal



dyslipidemia (peningkatan trigliserida, penurunan HDL-C), atau LDL yang kecil dan padat)
perubahan hemodinamik seperti peningkatan tekanan darah

- Indeks massa tubuh (IMT) lebih besar dari atau sama dengan 25kg/m²
- Diagnosis CVD, PCOS, NAFLD atau acanthosis nigricans
- Riwayat keluarga dengan diabetes melitus tipe 2, hipertensi atau CVD
- Gaya hidup tidak sehat dan usia lebih dari 40 tahun.

Secara fisiologis, pada seluruh tubuh manusia kerja insulin dipengaruhi oleh interaksi hormon-hormon.⁸ Tiga lokasi utama dari resistensi insulin yang otot rangka, hati, dan jaringan adiposa. Dalam keadaan surplus kalori yang kronis jaringan dalam tubuh menjadi resisten terhadap insulin. Otot rangka merupakan reservoir besar untuk sirkulasi glukosa terhitung hingga 70%. Akibat langsung dari resistensi insulin otot adalah penurunan pengambilan glukosa oleh jaringan otot. Glukosa dipindahkan dari otot ke hati dimana terjadi *de novo lipogenesis* (DNL). Peningkatan substrat glukosa mengakibatkan hati juga mengalami resistensi insulin.²⁶ Hati bertanggung jawab untuk memproses substrat energi. Hati mengumpulkan dan mensirkulasikan kembali dan membentuk asam lemak, memproses, menyimpan dan menghasilkan glukosa. Jika hati menjadi resisten terhadap insulin proses-prosesnya akan sangat terpengaruh sehingga menimbulkan konsekuensi metabolik yang signifikan. Ketika otot rangka mengalami resistensi insulin, kelebihan glukosa dalam darah dialihkan ke hati. Ketika jaringan hati kelebihan substrat energi khususnya dalam bentuk diacylglycerol, terjadi proses yang serupa terjadi pada otot rangka. Di hati, kandungan diacylglycerol mengaktifkan inase C epsilon yang menurunkan insulin proksimal. Kelebihan glukosa di hepatosit melalui jalur insulin independent yang menstimulasi DNL melalui substrat, membentuk lebih banyak asam lemak dari kelebihan glukosa.



Kelebihan asam lemak disimpan di hati atau sebagai lipid ektopik di seluruh organ dalam.²⁶ Selain itu, perubahan inflamasi yang dimediasi oleh imun berkontribusi terhadap lipolisis berlebih dari jaringan adiposa yang diesterifikasi kembali oleh hati dan selanjutnya menambah sirkulasi asam lemak dan deposisi lipid ektopik. Sehingga pada akhirnya glukoneogenesis normal yang dimediasi insulin menjadi rusak, dan hati terus memproduksi lebih banyak glukosa, sehingga menambah surplus glukosa yang bersirkulasi.²⁶

Para peneliti menggunakan teknik *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* dan menemukan bahwa lipolisis sensitif terhadap insulin. Kegagalan insulin untuk menekan lipolisis pada jaringan adiposa, terutama jaringan adiposa visceral meningkatkan sirkulasi FFA. Tingkat FFA yang lebih tinggi dalam sirkulasi secara langsung mempengaruhi metabolisme hati dan otot sehingga memperburuk resistensi insulin pada jaringan-jaringan yang berkontribusi terhadap disfungsi sel beta yang disebabkan oleh lipotoksitasitas.²⁶

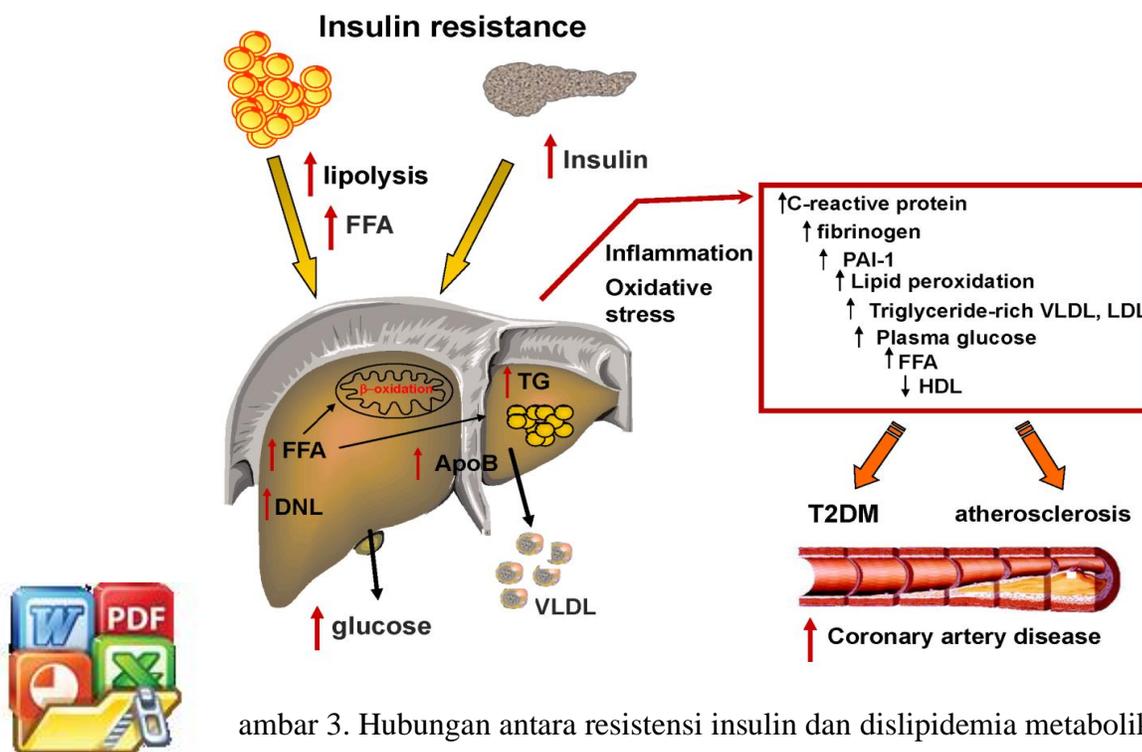
Etiologi dari resistensi insulin sangat kompleks, dibagi menjadi 3 yaitu *acquired*, hereditas, dan campuran. Sebagian besar orang dengan resistensi insulin termasuk dalam kategori yang didapat. Kategori yang didapat antara lain disfungsi jaringan adiposa, penuaan, *physical inactivity*, ketidakseimbangan nutrisi, obat-obatan (glukokortikoid, anti adrenergik, protease inhibitor, antipsikotik atipikal, dan insulin



, peningkatan diet natrium, toksisitas glukosa, lipotoksitasitas dari kelebihan kategori genetik termasuk distrofi miotonik, *ataxia-telangiectasia*, sindrom sindrom rabson-mendenhall, sindrom werner, lipodistrofi, PCOS, resistensi

insulin tipe A, resistensi insulin tipe B. Kategori campuran antara lain prereseptor, reseptor, dan post reseptor.^{25,26,27}

Salah satu mekanisme terjadinya resistensi insulin yaitu melalui peningkatan FFA dimana kenaikan transfer FFA ke otot menyebabkan peningkatan metabolit asam lemak intraseluler seperti diasilgliserol, seramide dan asetil koA. *Free Fatty Acid* plasma meningkat pada kondisi puasa dan menurun setelah makan dalam kondisi fisiologis. Tingkat plasma FFA dikontrol ketat oleh insulin. Ketika FFA dipertahankan tetap tinggi dalam jangka panjang pada pankreas akan merusak fungsi dari sel β . Kondisi tersebut disebut dengan lipotoksisitas dan menyebabkan resistensi insulin. Lipodistrofi dan disfungsi jaringan adiposa terlibat dalam peningkatan FFA.²⁷ Menurunkan kadar FFA telah terbukti mengurangi resistensi insulin.²⁹



ambar 3. Hubungan antara resistensi insulin dan dislipidemia metabolik³⁰



Hubungan antara resistensi insulin dan dislipidemia metabolik. Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan FFA yang berkaitan dengan peningkatan produksi trigliserida (TG), TG merangsang sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) di hepatosit. Akumulasi lemak dihati berhubungan dengan stress oksidatif dan peroksidasi lipid. Disfungsi fisiologis ini merupakan risiko peningkatan berkembangnya diabetes, aterosklerosis dan peningkatan risiko penyakit arteri koroner.²⁹ Resistensi insulin dapat meningkatkan produksi dari VLDL melalui jalur *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), insulin secara langsung mengatur aktivitas mediator VLDL yaitu lipoprotein lipase, sehingga hiperlipidemia pada resistensi insulin merupakan hasil dari peningkatan produksi dan penurunan VLDL.³¹

Kunci mekanisme patogenetik dari gangguan metabolisme glukosa adalah resistensi insulin yang dapat dinilai dengan menggunakan *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). Resistensi insulin secara signifikan berkorelasi dengan parameter adipositas dan semua pengukuran EAT.¹¹ Indeks HOMA-IR dihitung menggunakan rumus Kadar glukosa puasa (mg/dL) x kadar insulin puasa (ng/mL)/405.^{32,33}

II.3 Hubungan Epicardial Adipose Tissue dengan Resistensi Insulin

Epicardial adipose tissue merupakan sumber molekul bioaktif seperti FFA, adiponektin, dan sitokin inflamasi. *Epicardial adipose tissue* telah terbukti sebagai risiko kardiovaskuar, hipertensi, dan resistensi insulin yang terjadi karena metabolik dan humoral yang mempengaruhi keadaan struktural dan



fungsional arteri koroner. Resistensi insulin adalah faktor patogen yang mempengaruhi sindroma metabolik, dan penyakit kardiovaskular. Penebelan EAT yang berlebihan pada pasien resistensi insulin telah dibuktikan. Pada adiposit epikardial, bahkan dalam keadaan fisiologis, penyerapan *insulin-dependent* dan fungsi anti lipolitik dari insulin berkurang dibandingkan dengan lemak subkutan. Resistensi insulin dianggap sebagai gangguan patofisiologis yang mendasari banyak faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular. Peningkatan dan penumpukkan lemak jantung telah ditunjukkan pada beberapa resistensi insulin, seperti obesitas, diabetes, hipertensi dan EAT.⁴

Epicardial adipose tissue adalah jaringan endokrin metabolik dengan sitokin yang banyak, hal ini dianggap terkait dengan aterosklerosis, dilaporkan bahwa EAT mengarah ke CVD dengan melibatkan mekanisme inflamasi, resistensi insulin dan *oxidative stress*. *C1q TNF-related protein 3* (CTRP3) adalah adipokin dengan anti inflamasi dan kardioprotektif, juga telah terbukti mengaktifkan faktor nuklir kappa B (NFkB) dan jalur PI3k/Akt/eNOS untuk mengurangi respon inflamasi terkait obesitas dan resistensi insulin.¹⁷

Resistensi insulin merupakan faktor patogen dalam berkembangnya metabolisme sindrom dan penyakit kardiovaskular. Akumulasi EAT yang berlebih pada pasien dengan resisten insulin telah dibuktikan. Pada aposit epikardial, bahkan dalam kondisi fisiologis, penyerapan glukosa yang bergantung pada insulin dan fungsi

itik insulin berkurang dibandingkan dengan adiposit dari depot lemak , terkait dengan kebutuhan untuk mempertahankan aktivitas lipolisis yang



tinggi. Beberapa publikasi melaporkan kejadian yang sama penurunan dalam sensitivitas insulin dari adiposit epikardial pada pasien dengan diabete tipe 2.³³

Pengukuran EAT yang dilakukan dengan *echocardiography* dapat digunakan sebagai penanda awal dari resistensi insulin. *Epicardial adipose tissue* secara signifikan berkorelasi dengan HOMA-IR dapat digunakan sebagai batas untuk memprediksi adanya resistensi insulin.^{33,34} *Epicardial adipose tissue* ditandai dengan resistensi insulin, kemokin pro inflamasi yang meningkat, dan kemampuan diferensiasi yang rendah. Inflamasi pada EAT menginduksi resistensi insulin dan melepaskan molekul yang berinteraksi dengan sel endotel dan miokard.¹¹ EAT mengeluarkan berbagai adipokin yang menyebabkan resistensi insulin. Peningkatan volume EAT dan level inflamasi secara signifikan terkait dengan resistensi insulin dan penyakit arteri koroner.¹⁴

Studi yang dilakukan di Italia oleh Gianluca Iacobellis menunjukkan bahwa *epicardial adipose tissue* secara signifikan berkaitan dengan resistensi insulin.^{15,16} Beberapa penelitian lain yang dilakukan juga dikatakan pengukuran EAT dengan *echocardiography* dapat menjadi alat diagnostik untuk resistensi insulin karena ketebalan EAT sendiri sensitif dan spesifik dalam memprediksi adanya resistensi insulin.^{12,31} Sebuah studi di Jepang mendemonstrasikan bahwa peningkatan ketebalan EAT dikaitkan dengan adanya resistensi insulin.¹⁴

