

**ANALISIS HUBUNGAN RASIO PROFIL LIPID DAN RASIO
APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I SERUM
DENGAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK
DEWASA NON DIABETES MELITUS**

*ANALYSIS OF CORRELATION BETWEEN LIPID PROFILE
AND APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I RATIO
WITH INSULIN RESISTANCE IN NON DIABETIC ADULT
SUBJECTS*

ANDI HERIADI PALLOGE

P062212020



**KONSENTRASI KIMIA KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS HUBUNGAN RASIO PROFIL LIPID DAN RASIO
APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I SERUM
DENGAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK
DEWASA NON DIABETES MELITUS**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

Andi Heriadi Palloge

P062212020

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN RASIO PROFIL LIPID DAN RASIO APOLIPOPROTEIN
B/APOLIPOPROTEIN A-I SERUM DENGAN RESISTENSI INSULIN PADA
SUBJEK DEWASA NON DIABETES MELITUS**

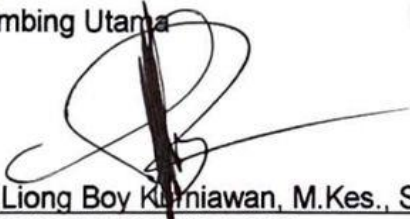
Disusun dan diajukan oleh

ANDI HERIADI PALLOGE
Nomor Pokok P062212020

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah
Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 24 Juli 2023
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



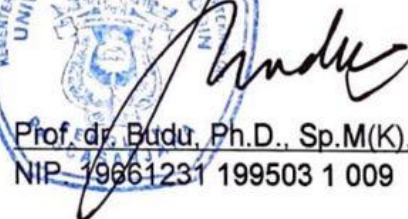
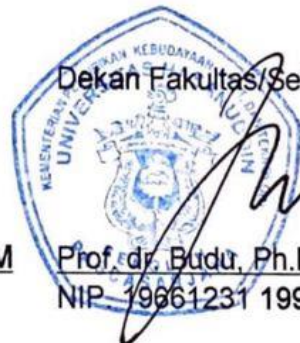
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K)
NIP. 19790905 200604 2 001

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik



dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Heriadi Palloge

NIM : P062212020

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Kimia Klinik

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

Makassar, 24 Juli 2023

Yang Menyatakan,


Andi Heriadi Palloge

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas berkat rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS HUBUNGAN RASIO PROFIL LIPID DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I SERUM DENGAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK DEWASA NON DIABETES MELITUS**” sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

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

1. **Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan **Yth. Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes.,Sp.PK(K)** selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi,

bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini

3. **Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku anggota komisi penasihat yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini
4. **Tim Penguji : Dr. dr Andi Alfian Zainuddin, MKM, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD, Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.
5. Direktur dan Staf-staf Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa melaksanakan penelitian penulis
6. Kepala Instalasi Laboratorium Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin, Laboratorium Patologi Klinik RS Labuang Baji dan UPK Balai Pelayanan Kesehatan Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan beserta stafnya yang telah memberikan izin serta bantuannya semasa pelaksanaan penelitian penulis.
7. Kepala Wilayah Sulampua Ibu Hermin Tikumaqdika, Tim Prodia Ternate (dr. A. St Nur Afiah, Sp.PK, dr. Nurnyita Nabiu, dr. Lika, Arsi, Ilham, Sarah, Mulyati, Asmiran, Imam, Mulki, Ashadi,

Rosmawati, Eky, Nadira, Nursaadah, Noni) dan Tim Diagnostic Operation Prodia Kantor Wilayah KSR (Kak Yuli, Mba Nina, Frengki, Mega, Kia) atas semangat, dukungan, doa dan pengertian yang telah diberikan.

8. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku Zaifah Firayanti, Irmawati, Alya rahmadiyah, yang telah memberikan bantuan moral, motivasi, dan semangat. Terima kasih atas segala kebaikannya, semoga kelak kita bertemu kembali dengan kabar kesuksesan masing-masing
9. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Istri tercinta Virgin Yaumul Hasanah, kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Andi Nurdin Basri, Ibunda Andi Nurjannah Razak dan Ibu Mertua saya Andi Hasmawati atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta dukungan semangat selama ini. Terima kasih juga kepada saudara, ipar dan ponakan saya tercinta, yang telah memberikan semangat, serta semua keluarga besar yang telah memberikan dukungan serta doa yang tulus sehingga tahap demi tahap proses pendidikan dapat diselesaikan penulis.

Terima kasih penulis juga sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara tidak langsung maupun langsung yang penulis tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar- besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan manfaat serta pengetahuan di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang.

Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh

Makassar, 24 Juli 2023

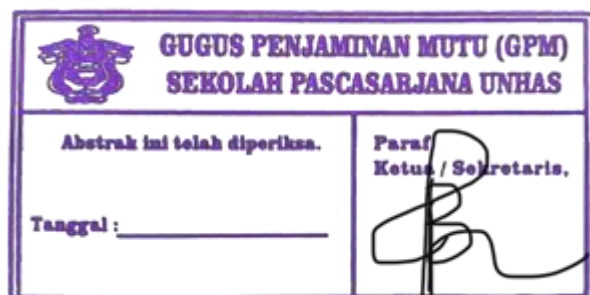
Andi Heriadi Palloge

ABSTRAK

ANDI HERIADI PALLOGE. **Analisis Hubungan Rasio Profil Lipid dan Rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Serum dengan Resistensi Insulin pada Subjek Dewasa Non Diabetes Melitus.** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Yuyun Widaningsih)

Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan massa tubuh total karena kelebihan lemak, yang diukur dengan indeks massa tubuh. Obesitas mempengaruhi metabolisme seperti resistensi insulin yang memicu perkembangan penyakit kronis. Metode alternatif yang digunakan dalam mengevaluasi resistensi insulin yaitu dengan pengukuran HOMA-IR. Rasio profil lipid dan rasio Apo B/ApoA-I dapat dipertimbangkan sebagai penilaian tambahan terutama pada pasien yang berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular seperti diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara rasio profil lipid dan rasio ApoB/ApoA-I dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian *cross-sectional* yang melibatkan total 80 subjek dewasa non-diabetes melitus, 42 obesitas dan 38 non-obesitas, yang terdiri dari 38 laki-laki dan 42 perempuan. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara subjek dewasa non-diabetes melitus dengan status non obesitas vs. obesitas pada rasio CHOL/HDL ($4,64 \pm 2,18$ vs $5,23 \pm 1,87$; $p=0,045$), TG/HDL ($2,38 \pm 1,20$ vs. $3,18 \pm 1,77$; $p=0,013$), dan Apo B/ApoA-I ($0,58 \pm 0,17$ vs. $0,66 \pm 0,17$, $p=0,035$) tetapi tidak berbeda bermakna rasio LDL/HDL ($p=0,117$). Selain itu, diperoleh korelasi yang cukup kuat antara rasio TG/HDL, CHOL/HDL, dan Apo B/ApoA-I dengan HOMA-IR ($p < 0,001$, $r=0,402$; $p=0,005$, $r=0,308$; $p=0,019$, $r=0,261$) dan korelasi yang lemah antara LDL/HDL dengan HOMA-IR ($p=0,037$, $r=0,233$) pada subjek dewasa non diabetes melitus. Disimpulkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara rasio profil lipid dan rasio Apo B/Apo A-I dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus.

Kata Kunci : *Obesitas, resistensi insulin, rasio profil lipid, rasio ApoB/ApoA-I*





ABSTRACT

ANDI HERIADI PALLOGE. *Analysis of Correlation between Lipid Profile Ratio and Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio with Insulin Resistance in Non-Diabetes Mellitus Adult Subjects* (supervised by Liong Boy Kurniawan and Yuyun Widaningsih)

Obesity is an increase in body mass due to excess fat, as measured by body mass index. Obesity affects metabolism, such as insulin resistance which promotes the development of chronic diseases. An alternative method used in evaluating insulin resistance is the HOMA-IR. The lipid profile ratio and Apo B/Apo A-I ratio can be considered as additional assessments, especially in patients at high risk of cardiovascular disease such as diabetes. This study aims to evaluate the correlation between lipid profile ratio and Apo B/Apo A-I ratio with insulin resistance in non-diabetes mellitus adult subjects. The method used in this study was a cross-sectional study involving a total of 80 non-diabetes mellitus adult subjects, 42 obese and 38 non-obese, consisting of 38 males and 42 females. The results of the comparative study showed significant differences between non-obese vs. obese non-diabetes mellitus adult subjects on the ratio CHOL/HDL (4.64 ± 2.18 vs. 5.23 ± 1.87 ; $p=0.045$), TG/HDL (2.38 ± 1.20 vs. 3.18 ± 1.77 ; $p=0.013$), and Apo B/Apo A-I (0.58 ± 0.17 vs. 0.66 ± 0.17 , $p=0.035$) but not a significant difference LDL/HDL ($p=0.117$). In addition, a moderate correlation was obtained between TG/HDL, CHOL/HDL, and Apo B/Apo A-I with HOMA-IR ($p < 0.001$, $r=0.402$; $p=0.005$, $r=0.308$; $p=0.019$, $r=0.261$) and a weak correlation between LDL/HDL with HOMA-IR ($p=0.037$, $r=0.233$) in non-diabetes mellitus adult subjects. It was concluded that there was a significant correlation between lipid profile ratio and Apo B/Apo A-I ratio with insulin resistance in non-diabetes mellitus adult subjects.

Keywords: Obesity, insulin resistance, lipid profile ratio, Apo B/Apo A-I ratio

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	7
C. TUJUAN PENELITIAN	7
1. Tujuan Umum.....	7
2. Tujuan Khusus.....	7
D. MANFAAT PENELITIAN	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
A. OBESITAS.....	9
B. RESISTENSI INSULIN DENGAN MENGGUNAKAN PERHITUNGAN <i>HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT</i> <i>INSULIN RESISTANCE</i> (HOMA-IR)	24
C. LIPID DAN LIPOPROTEIN.....	28
D. APOLIPOPROTEIN	56
E. RASIO PROFIL LIPID.....	62
F. RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I.....	63

G. HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN (HOMA-IR) DENGAN RASIO PROFIL LIPID DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I	64
H. KERANGKA TEORI	69
I. KERANGKA KONSEP	70
J. HIPOTESIS.....	70
BAB III METODE PENELITIAN	71
A. DESAIN PENELITIAN.....	71
B. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	71
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	71
D. PERKIRAAN BESARAN SAMPEL.....	72
E. KRITERIA SAMPEL.....	73
F. IZIN PENELITIAN	73
G. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	74
H. CARA KERJA	77
I. ALUR PENELITIAN	96
J. ANALISIS DATA	97
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	98
A. HASIL PENELITIAN.....	98
B. PEMBAHASAN.....	110
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	121
A. KESIMPULAN.....	121
B. SARAN	121
DAFTAR PUSTAKA	122
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	128

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO (Kriteria Asia Pasifik	18
Tabel 2. Kelas lipoprotein berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein	36
Tabel 3. Komposisi lipoprotein	37
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian	99
Tabel 5. Karakteristik Pemeriksaan Laboratorium.....	100
Tabel 6 Uji Normalitas Variabel CHOL/HDL, Rasio LDL/HDL dan Rasio TG/HDL, Rasio Apo B/Apo A-I dan HOMA-IR	101
Tabel 7. Uji Perbandingan Variabel Rasio CHOL/HDL pada subjek dewasa non diabetes melitus dengan status non obesitas dan obesitas	102
Tabel 8. Uji Perbandingan Variabel Rasio LDL/HDL pada subjek dewasa non diabetes mellitus dengan status non obesitas dan obesitas	103
Tabel 9. Uji Perbandingan Variabel Rasio TG/HDL pada subjek dewasa non diabetes mellitus dengan stastus non obesitas dan obesitas	104
Tabel 10. Uji Perbandingan Variabel Rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I pada subjek dewasa non diabetes mellitus dengan stastus non obesitas dan obesitas.....	106
Tabel 11. Uji Korelasi rasio CHOL/HDL dengan HOMA-IR pada subjek dewasa non diabetes melitus.....	107
Tabel 12. Uji Korelasi rasio LDL/HDL dengan HOMA-IR pada subjek dewasa non diabetes melitus.....	108
Tabel 13. Uji Korelasi rasio TG/HDL dengan HOMA-IR pada subjek dewasa non diabetes melitus	109

Tabel 14. Uji Korelasi rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I dengan HOMA-IR pada subjek dewasa non diabetes melitus	110
---	-----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Dasar fisiologis yang mendasari model HOMA	18
Gambar 2. Struktur Lipoprotein.....	36
Gambar 3. Struktur lipid penyusun lipoprotein plasma	37

DAFTAR SINGKATAN

ABCA1	= ATP <i>Binding Cassette Transporters A-1</i>
AGRP	= <i>Agouti Related Peptides</i>
ApoA-I	= Apolipoprotein A-I
ApoB	= Apolipoprotein B
BB	= Berat Badan
BIA	= <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
BMI	= <i>Body Mass Index</i>
CART	= <i>Cocaine and amphetamine related transcripts</i>
CCK	= Cholecystokinin
CDC	= <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CER	= Ceramide
CETP	= <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
CHD	= <i>Congestive Heart Disease</i>
CHE	= <i>Cholesterol Esterase</i>
CHO	= <i>Cholesterol Oxidase</i>
CHOL	= <i>Cholesterol Total</i>
CRH	= <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i>
DAG	= Diacylglycerol
DM	= Diabetes Melitus
DXA	= <i>Dual Energy Xray Absorptiometry</i>
FFA	= <i>Free Fatty Acid</i>
GDP	= Glukosa Darah Puasa
HDL	= <i>High Density Lipoprotein</i>
HDL-C	= <i>High Density Lipoprotein - Cholesterol</i>
HL	= <i>Hypothalamus Lateral</i>
HOMA-IR	= <i>Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance</i>
HVM	= <i>Hypothalamus Ventromedial</i>
IDL	= <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IMT	= Indeks Massa Tubuh
IOTF	= <i>International Obesity Task For</i>
IR	= <i>Insulin Resistance</i>
KT	= Kolesterol Total
LCAT	= <i>Lecithin Cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL-C	= <i>Low Density Lipoprotein - Cholesterol</i>
LEPR	= <i>Leptin Receptor</i>
Lp(a)	= Lipoprotein (a)
LPL	= Lipoprotein Lipase
MCH	= <i>Melanin Concentrating Hormone</i>
MS	= <i>Methabolic Syndrome</i>
NMR	= <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
OSA	= <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
PAGE	= <i>Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
PJK	= Penyakit Jantung Koroner

POD	= Peroksidase
POMC	= Pro-opiomelanokortin
PrRP	= <i>Prolactin Releasing Peptide</i>
PYY	= <i>Peptide Tyrosine-Tyrosine</i>
Riskesdas	= Riset Kesehatan Dasar
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
sdLDL	= <i>small dense Low Density Lipoprotein</i>
SR-B1	= <i>Scavenger Receptor Class B Type 1</i>
TAG	= Triasilgliserol
TB	= Tinggi Badan
TC	= <i>Total Cholesterol</i>
TG	= Trigliserida
VLDL	= <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>
α -MSH	= <i>α-melanocytestimulating hormone</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Peningkatan massa tubuh adalah permasalahan kesehatan global yang terus meningkat seiring dengan gaya hidup sedenter, kebiasaan makan yang buruk, pengaruh sosio-ekonomi masyarakat, serta dalam beberapa kasus disebabkan oleh peran gen yang menginduksi bertambahnya berat badan (McArdle et al. 2013). Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan massa tubuh total akibat kelebihan lemak yang dikuantifikasi dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) (Castro et al. 2014). Prevalensi obesitas yang tinggi tentu menjadi perhatian karena diketahui bahwa obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya berbagai macam kelainan metabolisme seperti diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) (Ye, 2013).

Individu dapat menjadi kelebihan berat badan pada umur berapa pun, tetapi secara umum terjadi pada umur tertentu dari seseorang. Saat lahir, ada individu yang akan menjadi penderita obesitas dan ada yang tidak saat di masa mendatang, tetapi risiko menjadi obesitas meningkat apabila dilahirkan dari ibu yang menderita diabetes. Pada sebagian besar orang, kemungkinan akan dapat terkena obesitas lebih besar dibandingkan yang tidak, hal ini disebut *preoverweight* dan *never overweight*. Pada penelitian ditemukan bahwa sebagian besar orang

dewasa mengalami kelebihan berat badan sebelum berumur 20 tahun. Persentase orang dewasa sebesar 75–80% akan kelebihan berat badan. Antara 20% dan 25% dari populasi ternyata mengalami kelebihan berat badan sebelum umur 20 tahun dan 50% mengalami obesitas setelah berumur 20 tahun. Individu yang kelebihan berat badan akan terus berkembang secara signifikan dari tahun ke tahun (Hastuti, 2019).

Menurut *World Health Organization* (WHO), obesitas dinyatakan dengan nilai IMT >30 kg/m² yang penderitanya mencapai 700 juta orang pada tahun 2015. Sedangkan menurut *International Obesity Task Force* (IOTF) pada tahun 2000, seseorang dinyatakan obesitas jika IMT ≥ 25 kg/m². Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, seorang dewasa dinyatakan mengalami obesitas jika nilai IMT ≥ 27 kg/m². Berdasarkan kriteria tersebut, prevalensi obesitas pada subjek dewasa di Indonesia mencapai 15,4% (Kemenkes RI, 2018).

Penyakit seperti diabetes, hipertensi, penyakit kantung empedu, atau sindrom metabolik dapat terjadi karena obesitas. Hal ini akibat kelebihan berat badan secara klinis atau *clinically overweight*. Oleh karena orang-orang *preoverweight* bisa menjadi *overweight* sehingga sangat penting untuk mengetahui faktor risiko yang terkait penyebab terjadinya *overweight* (Hastuti, 2019). Patogenesis obesitas diawali oleh kondisi nutrisi yang berlebih sehingga terjadi kelainan dalam metabolisme energi dan penumpukan lemak visceral yang pada akhirnya akan mengalami

hipertrofi adiposit terutama di daerah perut. Obesitas dengan tanda tersebut dikenal dengan obesitas sentral yang dinilai memiliki asosiasi yang lebih kuat dengan penyakit metabolik. Teori lain menyebutkan bahwa kelebihan nutrisi meningkatkan kebutuhan insulin karena insulin berperan dalam memelihara konsentrasi glukosa dan penyimpanan lemak. Akibatnya, terjadi penumpukan lemak yang memicu inflamasi adiposit (Erion and Corkey, 2017).

Prevalensi obesitas sentral pada populasi dewasa di Indonesia adalah 26,6% sesuai kriteria IOTF untuk populasi asia yaitu lingkaran pinggang ≥ 90 cm untuk pria dan ≥ 80 cm untuk wanita. Hipertrofi adiposit akan mengakibatkan disfungsi yang diawali oleh reaksi inflamasi yang berlebihan dan berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Inflamasi adiposit akan menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi yang akan menyebar ke jaringan lain seperti hati dan otot. Inflamasi kronis yang terjadi pada jaringan-jaringan tersebut adalah penyebab awal dari resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas (Castro et al. 2014; Ye and McGuinness, 2013) .

Obesitas dan DM tipe 2 diasosiasikan dengan resistensi insulin, namun pada sebagian besar penderita obesitas, individu resisten insulin tidak berkembang menjadi hiperglikemia. Pada kondisi normal, sel β -pankreas meningkatkan pelepasan insulin untuk menjaga glukosa darah tetap normal. Fluktuasi sensitivitas insulin berlangsung selama kehidupan siklus normal, dengan adanya resistensi insulin yang dapat diobservasi

selama pubertas, kehamilan, serta lanjut usia. Asam lemak yang tidak teresterifikasi/*Non esterified fatty acids* (NEFAs) dapat memicu terjadinya resistensi insulin dan merusak fungsi sel β -pankreas. Variasi gaya hidup seperti berolahraga secara teratur dan pengaturan pola makan dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Hastuti, 2019).

Resistensi insulin merupakan gangguan penyerapan glukosa pada otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati yang dapat mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun post-pandrial. Resistensi insulin dapat memengaruhi fungsi organ-organ lain, seperti pembuluh darah (menyebabkan vasokonstriksi/hipertensi), otak (peningkatan asupan kalori), pankreas (penurunan massa sel beta), dan tulang (penurunan massa dan kekuatan tulang) (Ye J, 2013). Normalnya, setelah makan sekresi hormon insulin dan penyerapan glukosa akan meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah dapat dipertahankan pada keadaan normal. Namun pada kasus obesitas, tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin (Castro et al, 2014). Selain itu perkembangan obesitas terutama obesitas sentral mendorong timbulnya resistensi insulin dan sekelompok faktor risiko lainnya terutama untuk kardiovaskular seperti hipertensi, aterogenik, dislipidemia, inflamasi, diabetes melitus tipe 2 (Haffner, 2006).

Fungsi sel beta pankreas dapat diukur berdasarkan permodelan matematika melalui perhitungan glukosa puasa dan insulin puasa yang dikenal dengan *Homeostasis Model Assesment* (HOMA) yang

menggambarkan kondisi basal glukosa dan insulin melalui mekanisme umpan balik dan waktu paruh insulin. Permodelan HOMA dapat melihat interaksi antara fungsi sel beta pankreas dan status resistensi insulin secara bersamaan. Permodelan HOMA untuk mengukur resistensi insulin disebut HOMA-IR sedangkan untuk mengukur fungsi sel beta adalah HOMA-B. Model tersebut telah dikembangkan sejak tahun 1985 dan telah divalidasi dalam berbagai kondisi fisiologis (Wallace, Levy, and Matthews 2004).

Gangguan penggunaan glukosa dan peningkatan pengeluaran glukosa dari hepar tidak saja merupakan konsekuensi dari tingginya kadar asam lemak bebas pada penderita obesitas. Peningkatan asam lemak bebas juga berefek pada metabolisme lipid oleh peningkatan produksi *very low density lipoprotein* (VLDL) oleh hati, penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL), dan peningkatan *small dense low density lipoprotein* (sdLDL). *Small dense low density lipoprotein* ini mampu terpenetrasi ke dinding arteri lebih baik, lebih mudah mengalami oksidasi dan glikasi, dan lebih aterogenik daripada partikel yang lebih besar, seperti partikel LDL. Meskipun kadar kolesterol LDL tidak banyak berubah, senyawa aterogenik berisiko lebih tinggi karena adanya partikel LDL yang lebih kecil. Perubahan profil lipoprotein ini diasosiasikan dapat meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (Hastuti, 2019).

Lipid adalah substansi lemak, agar dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein (yang dikenal dengan

nama apolipoprotein yang sering disingkat dengan nama apo. Senyawa lipid dengan apolipoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apolipoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL). Dari total serum kolesterol, LDL berkontribusi 60-70%, mempunyai apolipoprotein yang dinamakan apo B-100(apo B). Kolesterol LDL merupakan lipoprotein aterogenik utama dan dijadikan target utama untuk penatalaksanaan dislipidemia. Kolesterol HDL berkontribusi pada 20-30% dari total kolesterol serum, apolipoprotein utamanya adalah apo A-I dan A-II (Perkeni, 2021).

Pada pasien sindrom metabolik bisa menunjukkan kadar kolesterol LDL yang normal, tetapi sebenarnya bisa mempunyai profil lipid yang aterogenik, dan hal tersebut bisa ditunjukkan dengan nilai rasio Apo B/Apo A-I yang tinggi. Rasio Apo B/Apo A-I merupakan indikator kuat penyakit kardiovaskular. Walaupun konsentrasi Apo B dan Apo A-I berkorelasi kuat dengan kardiovaskular dibandingkan fraksi kolesterol lipoprotein yang bersesuaian, nilai ini masih lebih rendah dibandingkan rasio ApoB/ApoA-I. Rasio Apo B/Apo A-I mencerminkan keseimbangan lipoprotein aterogenik dan anti aterogenik dalam plasma. Rasio Apo B/Apo A-I adalah penanda yang lebih baik untuk penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan lipid dan lipoprotein (Sniderman, Furberg, and Keech 2003; Walldius et al. 2001) . Penelitian dari Lind et al. mengenai ApoB dan ApoA-I juga

mengindikasikan bahwa rasio ApoB/ApoA-I merupakan marker ideal untuk gangguan lipid dan berhubungan dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik (Lind, Vessby, and Sundstrom, 2006).

Berdasarkan penjelasan di atas, peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian terhadap subjek dewasa non diabetes melitus dengan membandingkan hasil dari rasio profil lipid dan rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dengan resistensi insulin.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu : “Apakah terdapat hubungan rasio profil lipid dan rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus?”

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio profil lipid dan rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I serum dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus.

2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini yaitu :

- a. Diketuinya perbandingan antara rasio profil lipid dan rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I pada subjek dewasa non diabetes melitus dengan status obesitas dan non obesitas

- b. Diketuainya korelasi antara rasio profil lipid dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus.
- c. Diketuainya korelasi antara rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Keilmuan

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang gambaran dan hubungan antara rasio profil lipid dan rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I serum dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus.
- b. Menjadi acuan untuk menganalisa lebih lanjut faktor-faktor yang berperan terhadap obesitas dan sebagai dasar penelitian untuk mengkaji lebih banyak hal yang terkait dengan hasil penelitian yang didapatkan.

2. Manfaat Aplikasi

Dari hasil penelitian ini diharapkan mendapatkan gambaran terkait resistensi insulin pada subjek non diabetes melitus dengan status obesitas dan non obesitas yang dapat digunakan sebagai langkah preventif untuk pencegahan berbagai penyakit metabolik maupun non metabolik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. OBESITAS

1. Definisi

Obesitas (*obesity*) berasal dari bahasa latin yaitu *ob* yang berarti akibat dari dan *esam* artinya makan. Oleh karena itu, obesitas dapat didefinisikan sebagai akibat dari pola makan yang berlebihan (Sudargo dkk., 2014). Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), obesitas adalah berat badan yang lebih tinggi dari berat badan yang dianggap sehat untuk tinggi badan tertentu. Indeks Massa Tubuh (IMT), digunakan sebagai alat skrining untuk kelebihan berat badan atau obesitas. Menurut Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular Kemenkes RI (2018), obesitas merupakan penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) dalam waktu lama.

2. Patofisiologi

Obesitas ditandai dengan penumpukan lemak yang berlebihan atau terjadi dalam kompartemen jaringan adiposa yang berbeda. Proses adipogenesis dapat terjadi sepanjang hidup, tetapi terutama pada dua periode sensitif, yaitu periode setelah kelahiran dan pubertas. Proses biologis yang mengatur ini disebut homeostasis

energi. Gangguan metabolisme ini diketahui terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara asupan energi dan energi yang dikeluarkan. Mekanisme regulasi homeostasis energi terutama terjadi di otak. Inti dalam hipotalamus medio basal adalah pusat yang mengintegrasikan nafsu makan dan meregulasi berat badan. Sirkuit saraf di sini terdiri atas dua grup neuron. Pada satu grup, yaitu neuropeptida Y serta neuropeptida yang lain, yaitu orexin A dan B, *agouti related peptides* (AGRP) dan *melanine concentrating hormones* (MCH) yang berfungsi dalam mengontrol jalur anabolik merangsang asupan makanan, mengurangi pengeluaran energi, dan mempromosikan peningkatan berat badan. Grup lainnya adalah *Pro-opiomelanocortin* (POMC), *cocaine and amphetamine related transcripts* (CART), *corticotrophin releasing hormone* (CRH), *prolactin releasing peptide* (PrRP), *α-melanocytestimulating hormone* (α -MSH) yang akan mensekresikan hormon alfa melanosit, 5-hidroksi triptamin (5-HT), serotonin dan leptin reseptor (LEPR) yang mengontrol jalur katabolik mengurangi asupan makanan dan mengaktifkan reseptor serotonin. Berbagai organ perifer dengan hormon neuronnya, sensorik, dan jalur sinyal sitokin lainnya juga mengirimkan input pada sistem homeostasis (Hastuti, 2019).

Jaringan adiposa melalui peptida leptin, adiponektin, dan resistin mengirimkan sinyal adipositas untuk penyimpanan lemak pada hipotalamus. Leptin adalah hormon yang akan mengirimkan dua

sinyal, satu ke pusat kenyang pada otak dan yang lainnya agar lemak dalam sel terpecah menjadi jenis lemak yang dapat diubah menjadi energi (Hastuti, 2019). Sinyal-sinyal ini terintegrasi dengan sinyal kenyang neurosensorik dari perut, hati, dan saluran pencernaan melalui hormon peptida yang dilepaskan dari usus selama makan. Peptida ini termasuk Ghrelin yang menyampaikan sensasi rasa lapar, CCK (Cholecystokinin-A) menyampaikan sinyal kenyang, *peptide tyrosinetyrosine* (PYY) menyampaikan rasa kenyang ke otak. Terdapat jalur otonom sentral yang menghubungkan antara jalur adipositas dan sinyal kenyang. Selain itu, terdapat jalur yang mengontrol sinyal untuk menghubungkan antara jaringan adiposa dan saluran pencernaan. Otak akan memproses sinyal yang terintegrasi ini dan menghasilkan *output*-nya ke pusat makan (*hypothalamus lateral*) dan pusat kenyang (*hypothalamus ventromedial*). Hasilnya adalah aktivasi neuroendokrin dari kelenjar hipotalamus pituitari, menstimulasi aktivitas otonom dan perilaku motorik seperti makan (Hastuti, 2019).

3. Etiologi

Penyebab obesitas sangatlah kompleks. Meskipun gen berperan penting dalam menentukan asupan makanan dan metabolisme energi, gaya hidup dan faktor lingkungan dapat berperan dominan pada banyak orang dengan obesitas. Diduga bahwa sebagian besar obesitas disebabkan oleh karena interaksi

antara faktor genetik dan faktor lingkungan, antara lain aktivitas, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi (Guyton, 2007).

a. Genetik

Obesitas jelas menurun dalam keluarga, namun peran genetik yang pasti untuk menimbulkan obesitas masih sulit ditentukan, karena anggota keluarga umumnya memiliki kebiasaan makan dan pola aktivitas fisik yang sama. Akan tetapi, bukti terkini menunjukkan bahwa 20-25% kasus obesitas dapat disebabkan faktor genetik. Gen dapat berperan dalam obesitas dengan menyebabkan kelainan satu atau lebih jalur yang mengatur pusat makan dan pengeluaran energi serta penyimpanan lemak. Penyebab monogenik (gen tunggal) dari obesitas adalah mutasi MCR-4, yaitu penyebab monogenik tersering untuk obesitas yang ditemukan sejauh ini, defisiensi leptin kongenital, yang diakibatkan mutasi gen, yang sangat jarang dijumpai dan mutasi reseptor leptin, yang juga jarang ditemui. Semua bentuk penyebab monogenik tersebut hanya terjadi pada sejumlah kecil persentase dari seluruh kasus obesitas. Banyak variasi gen sepertinya berinteraksi dengan faktor lingkungan untuk mempengaruhi jumlah dan distribusi lemak (Guyton, 2007).

b. Aktivitas fisik

Gaya hidup tidak aktif dapat dikatakan sebagai penyebab

utama obesitas. Hal ini didasari oleh aktivitas fisik dan latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan massa otot dan mengurangi massa lemak tubuh, sedangkan aktivitas fisik yang tidak adekuat dapat menyebabkan pengurangan massa otot dan peningkatan adipositas. Oleh karena itu pada orang obesitas, peningkatan aktivitas fisik dipercaya dapat meningkatkan pengeluaran energi melebihi asupan makanan, yang berimbas penurunan berat badan (Guyton, 2007).

Tingkat pengeluaran energi tubuh sangat peka terhadap pengendalian berat tubuh. Pengeluaran energi tergantung dari dua faktor (Guyton, 2007) :

- 1) Tingkat aktivitas dan olahraga secara umum
- 2) Angka metabolisme basal atau tingkat energi yang dibutuhkan untuk mempertahankan fungsi minimal tubuh.

Dari kedua faktor tersebut metabolisme basal memiliki tanggung jawab dua pertiga dari pengeluaran energi orang normal. Meski aktivitas fisik hanya mempengaruhi sepertiga pengeluaran energi seseorang dengan berat normal, tapi bagi orang yang memiliki kelebihan berat badan aktivitas fisik memiliki peran yang sangat penting (Guyton, 2007). Pada saat berolahraga kalori terbakar, makin banyak berolahraga maka semakin banyak kalori yang hilang. Kalori secara tidak langsung mempengaruhi sistem

metabolisme basal. Orang yang duduk bekerja seharian akan mengalami penurunan metabolisme basal pada tubuhnya. Kekurangan aktivitas gerak akan menyebabkan suatu siklus yang hebat, obesitas membuat kegiatan olahraga menjadi sangat sulit dan kurang dapat dinikmati dan kurangnya olahraga secara tidak langsung akan mempengaruhi turunnya metabolisme basal tubuh orang tersebut. Jadi olahraga sangat penting dalam penurunan berat badan tidak saja karena dapat membakar kalori, melainkan juga karena dapat membantu mengatur berfungsinya metabolisme normal (Guyton, 2007).

c. Perilaku makan

Faktor lain penyebab obesitas adalah perilaku makan yang tidak baik. Perilaku makan yang tidak baik disebabkan oleh beberapa sebab, diantaranya adalah karena lingkungan dan sosial. Hal ini terbukti dengan meningkatnya prevalensi obesitas di negara maju. Sebab lain yang menyebabkan perilaku makan tidak baik adalah psikologis, dimana perilaku makan agaknya dijadikan sebagai sarana penyaluran stres. Perilaku makan yang tidak baik pada masa kanak-kanak sehingga terjadi kelebihan nutrisi juga memiliki kontribusi dalam obesitas, hal ini didasarkan karena kecepatan pembentukan sel-sel lemak yang baru terutama meningkat pada tahun-tahun pertama kehidupan, dan makin besar

kecepatan penyimpanan lemak, makin besar pula jumlah sel lemak. Oleh karena itu, obesitas pada kanak-kanak cenderung mengakibatkan obesitas pada dewasanya nanti (Guyton, 2007).

d. Neurogenik

Lesi di nukleus *hypothalamus ventromedial* dapat menyebabkan seseorang makan secara berlebihan dan menjadi obesitas. Orang dengan tumor hipofisis yang menginvasi hipotalamus seringkali mengalami obesitas yang progresif. Hal ini memperlihatkan bahwa, obesitas pada manusia dapat timbul akibat kerusakan pada hipotalamus. Dua bagian hipotalamus yang mempengaruhi penyerapan makan yaitu *hypothalamus lateral* (HL) yang menggerakkan nafsu makan (awal atau pusat makan) dan *hypothalamus ventromedial* (HVM) yang bertugas membatasi nafsu makan (pemberhentian atau pusat kenyang). Dan hasil penelitian didapatkan bahwa bila HL rusak/hancur maka individu menolak untuk makan atau minum, dan akan mati kecuali bila dipaksa diberi makan dan minum (diberi infus). Sedangkan bila kerusakan terjadi pada bagian HVM, maka seseorang akan menjadi rakus dan kegemukan. Dibuktikan bahwa lesi pada hipotalamus bagian *ventromedial* dapat menyebabkan seseorang makan secara berlebihan dan obesitas, serta terjadi perubahan yang nyata pada neurotransmitter di hipotalamus berupa peningkatan oreksigenik

seperti NPY dan penurunan pembentukan zat anoreksigenik seperti leptin dan α -MSH pada hewan obesitas yang dibatasi makannya (Guyton, 2007).

e. Hormonal

Dari segi hormonal terdapat leptin, insulin, kortisol, dan peptide usus. Leptin adalah sitokin yang menyerupai polipeptida yang dihasilkan oleh adiposit yang bekerja melalui aktivasi reseptor hipotalamus. Injeksi leptin akan mengakibatkan penurunan jumlah makanan yang dikonsumsi. Insulin adalah hormon anabolik, insulin diketahui berhubungan langsung dalam penyimpanan dan penggunaan energi pada sel adiposa. Kortisol adalah glukokortikoid yang bekerja dalam mobilisasi asam lemak yang tersimpan pada trigliserida, gluconeogenesis hepatic, dan proteolisis (Wilborn et al, 2005).

f. Dampak penyakit lain

Faktor terakhir penyebab obesitas adalah karena dampak/sindrom dari penyakit lain. Penyakit-penyakit yang dapat menyebabkan obesitas adalah *hypogonadisme*, *cushing syndrome*, *hypothyroidisme*, *insulinoma*, *craniophryngioma* dan gangguan lain pada hipotalamus. Beberapa anggapan menyatakan bahwa berat badan seseorang diregulasi baik oleh endokrin dan komponen neural (Guyton, 2007).

4. Klasifikasi Obesitas

Indeks massa tubuh merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Untuk pengukurannya digunakan indeks Quetelet, yaitu berat badan dalam kilogram (kg) dibagi tinggi dalam meter kuadrat (m^2). Karena IMT menggunakan ukuran tinggi badan, maka pengukurannya harus dilakukan dengan teliti. Hubungan antara lemak tubuh dan IMT ditentukan oleh bentuk tubuh dan proporsi tubuh, sehingga dengan demikian IMT belum tentu memberikan kegemukan yang sama bagi semua populasi (Sudoyo, 2014).

Indeks massa tubuh adalah ukuran yang menyatakan komposisi tubuh, perimbangan antara berat badan dengan tinggi badan. Indeks massa tubuh digunakan untuk mengukur kegemukan, sebagai dampak dari perubahan pola hidup, kebiasaan mengkonsumsi makanan siap saji yang tinggi lemak dan protein, serta rendah karbohidrat. Indeks massa tubuh tidak dapat membedakan otot dengan lemak, selain itu pula tidak memberikan distribusi lemak di dalam tubuh yang merupakan faktor penentu utama risiko gangguan metabolisme yang dikaitkan dengan kelebihan berat badan. Pola penyebaran lemak tubuh tersebut dapat ditentukan oleh rasio lingkaran pinggang dan pinggul atau mengukur lingkaran pinggang. Pinggang diukur pada titik

yang tersempit, sedangkan pinggul diukur pada titik yang terlebar, lalu ukuran pinggang dibagi dengan ukuran pinggul (Sudoyo,2014).

Kriteria obesitas untuk kawasan Asia Pasifik ditunjukkan pada tabel 1. Kriteria ini berbeda dengan kawasan lain, hal ini berdasarkan meta-analisis beberapa kelompok etnik yang berbeda, dengan konsentrasi lemak tubuh, usia, dan gender yang sama, menunjukkan etnik Amerika berkulit hitam memiliki IMT lebih tinggi 4,5 kg/m² dibandingkan dengan etnik kaukasia. Sebaliknya, nilai IMT bangsa Cina, Ethiopia, Indonesia, dan Thailand masing-masing adalah 1,9, 4,6, 3,2, dan 2,9 kg/m² lebih rendah daripada etnik Kaukasia. Hal ini memperlihatkan adanya nilai *cut off* IMT untuk obesitas yang spesifik untuk populasi tertentu (Sudoyo ,2014).

Tabel 1. Klasifikasi obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO (Kriteria Asia Pasifik)

Klasifikasi Obesitas	
Klasifikasi	IMT (kg/m²)
Berat badan kurang	<18,5
Normal	18,5-22,9
Berat badan lebih	≥23,0
Risiko Obesitas	23,0 - 24,9
Obesitas 1	25,0 - 29,9
Obesitas 2	≥30,0

Sumber : *World Health Organization, 2008*

Indeks massa tubuh tidak mengukur lemak tubuh secara langsung, tapi hasil riset telah menunjukkan bahwa IMT berkorelasi dengan pengukuran lemak tubuh secara langsung, seperti pengukuran dalam air dan *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA). Indeks massa tubuh adalah metode yang tidak mahal dan mudah dilakukan untuk memberikan indikator atas lemak tubuh dan digunakan untuk skrining berat badan yang dapat mengakibatkan problema kesehatan (Sudoyo,2014).

5. Penentuan Jenis Obesitas

Obesitas dapat dibagi menjadi beberapa derajat berdasarkan persen kelebihan lemak (Misnadiarly, 2007). Antara lain :

- a. *Mild obesity*, dikatakan *mild obesity* bila berat badan individu antara 20-30% di atas berat badan ideal.
- b. *Moderate obesity*, apabila berat badan individu antara 30-60% di atas berat badan ideal.
- c. *Morbid*, penderita-penderita obesitas yang berat badannya 60% atau lebih di atas berat badan ideal. Pada derajat ini risiko mengalami gangguan respirasi, gagal jantung, dan kematian mendadak meningkat dengan tajam.

6. Pengukuran antropometri sebagai skrining obesitas

Menentukan lemak tubuh dapat digunakan berbagai cara seperti CT, MRI, *electrical impedance densitometry*, *skin-fold thickness*, *waist-to-hip ratio*, IMT, dan *waist circumference* (Flier et al,

2005). Indeks massa tubuh tidak mengukur lemak tubuh secara langsung, tapi hasil riset telah menunjukkan bahwa IMT berkorelasi dengan pengukuran lemak tubuh secara langsung. Indeks massa tubuh adalah metode yang tidak mahal dan mudah dilakukan untuk memberikan indikator atas lemak tubuh dan digunakan untuk skrining berat badan yang bisa mengakibatkan problem kesehatan. Indeks massa tubuh memiliki korelasi positif dengan total lemak tubuh, tetapi IMT bukan merupakan indikator terbaik untuk obesitas. Selain IMT, metode lain untuk pengukuran antropometri tubuh adalah dengan cara mengukur lingkaran pinggang. Pengukuran lingkaran pinggang ini boleh dikatakan berguna dalam penentuan obesitas sentral. Lingkaran pinggang menggambarkan lemak tubuh di antaranya tidak termasuk berat tulang (kecuali tulang belakang) atau massa otot yang besar yang mungkin akan bervariasi dan mempengaruhi hasil pengukuran (Sudoyo,2014).

Menurut WHO, obesitas sentral adalah kondisi kelebihan lemak perut atau lemak pusat. Penilaian obesitas sentral dapat dilakukan dengan mengukur lingkaran pinggang atau rasio lingkaran pinggang-panggul (*World Health Organization, 2008*). Menurut WHO, pengukuran lingkaran pinggang dilakukan dengan mengukur titik tengah antara bagian atas puncak tulang panggul dengan tulang rusuk terakhir, sedangkan lingkaran pinggul diukur pada lingkaran pinggul terbesar (*World Health Organization, 2008*).

Pengukuran lingkaran pinggang-pinggul dihitung dengan membagi ukuran lingkaran pinggang dengan lingkaran pinggul (Sunarti dan Maryani, 2013). Laki-laki dikatakan obesitas sentral apabila memiliki lingkaran pinggang (LP) ≥ 90 cm dan perempuan yang memiliki lingkaran pinggang (LP) ≥ 80 cm. Selain itu rasio lingkaran pinggang-pinggul (RLPP) $> 0,85$ untuk perempuan dan RLPP $> 0,90$ untuk laki-laki (*World Health Organization*, 2008). Pengukuran lingkaran pinggang dapat menggambarkan penimbunan lemak dalam tubuh. Hal ini dikarenakan lingkaran pinggang baik pada laki-laki maupun perempuan berhubungan dengan lemak pada bagian viseral dan subkutan perut (*World Health Organization*, 2008).

Jaringan adiposa tidak terisolasi pada area tertentu di tubuh, melainkan tersebar menyeluruh. Pada wanita 18% berat badan adalah lemak sedangkan pada pria 16% berat badan adalah lemak. Pada tubuh manusia, lemak didistribusikan menjadi 2 kategori yaitu disimpan pada area pinggul dan kaki (*pear-shaped* - obesitas perifer) atau disimpan terpusat di sekitar abdomen (*apple-shaped* - obesitas sentral) (*World Health Organization*, 2008).

7. Komplikasi

Dampak obesitas sentral lebih tinggi risikonya terhadap kesehatan dibandingkan dengan obesitas umum. Obesitas sentral dapat menyebabkan gangguan kesehatan seperti diabetes mellitus tipe 2, dislipidemia, penyakit kardiovaskuler, hipertensi, kanker, *sleep*

apnea, dan sindrom metabolik (Tchernof dan Despres, 2013).

a. Resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2

Obesitas sentral telah diketahui berhubungan dengan resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Penelitian menunjukkan bahwa kelebihan lemak visceral yang menyebabkan perkembangan diabetes tipe 2 dan lingkaran pinggang merupakan prediktor yang kuat terhadap penurunan kerja insulin (Ansari, Haboubi and Haboubi, 2020). Resistensi insulin pada obesitas dapat menyebabkan terganggunya proses penyimpanan dan sintesis asam lemak (Sudoyo, 2014).

b. Dislipidemia aterogenik

Dislipidemia pada pasien dengan obesitas sentral yaitu kadar trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, kolesterol total dan LDL relatif normal, tetapi banyak partikel LDL yang lebih kecil dan padat dari normal (*small dense* LDL). Secara umum, yang paling sering dijumpai pada obesitas sentral adalah hipertrigliseridemia dan HDL rendah (Tchernof and Despres, 2013). Hipertrigliseridemia terjadi akibat kombinasi peningkatan produksi trigliserida VLDL oleh hepar dan gangguan *clearance* dari sirkulasi. Pada obesitas sentral terjadi peningkatan status lipolisis jaringan adiposa visceral, yang menyebabkan tersedianya asam lemak di hepar sehingga meningkatkan sintesis trigliserida yang kemudian digabungkan dalam partikel VLDL dan disekresi ke

sirkulasi. Kombinasi dari trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, dan partikel small dense LDL disebut *atherogenic lipid triad* dan merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler (Sudoyo, 2014).

c. Hipertensi

Individu obesitas sering mengalami hipertensi, tetapi tidak semua orang obesitas menderita hipertensi. Mekanisme yang dapat mendasari hipertensi pada individu obesitas adalah gangguan sekresi angiotensin II dan aldosteron. Selain itu, obesitas dapat menyebabkan kelainan struktur pada ginjal yang menyebabkan berkurangnya fungsi nefron dan meningkatnya tekanan darah. Obesitas terutama obesitas sentral menyebabkan deposit lemak ektopik yang berperan penting pada patofisiologi hipertensi (Tchernof and Després, 2013).

d. Penyakit kardiovaskuler

Obesitas sentral dan lemak visceral dihubungkan dengan dislipidemia aterogenik dan penyakit kardiovaskuler. Hiperkolesterolemia merupakan pemicu terjadinya penyakit kardiovaskuler pada semua jenis kelamin. Wanita *pasca menopause* cenderung mengalami peningkatan profil lipid yang aterogenik yaitu kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida disertai penurunan kadar HDL (Tchernof and Després, 2013, Katib, 2015).

e. Kanker

Sejumlah data penelitian menunjukkan hubungan signifikan antara obesitas dan meningkatnya risiko beberapa kanker, seperti kolon, mamma dan endometrium. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan hubungan obesitas terhadap kanker tersebut (Tchernof and Després, 2013).

f. *Sleep apnea*

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan gangguan yang ditandai dengan episode berulang dari obstruksi jalan napas bagian atas yang terjadi selama tidur. Prevalensi OSA pada individu obesitas sebanyak 30% dan obesitas merupakan faktor risiko paling penting terjadinya OSA. *Obstructive sleep apnea* dapat menyebabkan berkurangnya kualitas tidur, aktivitas fisik dan meningkatnya nafsu makan sehingga memudahkan terjadinya deposit lemak visceral (Tchernof and Després, 2013).

B. RESISTENSI INSULIN DENGAN MENGGUNAKAN PERHITUNGAN

HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE

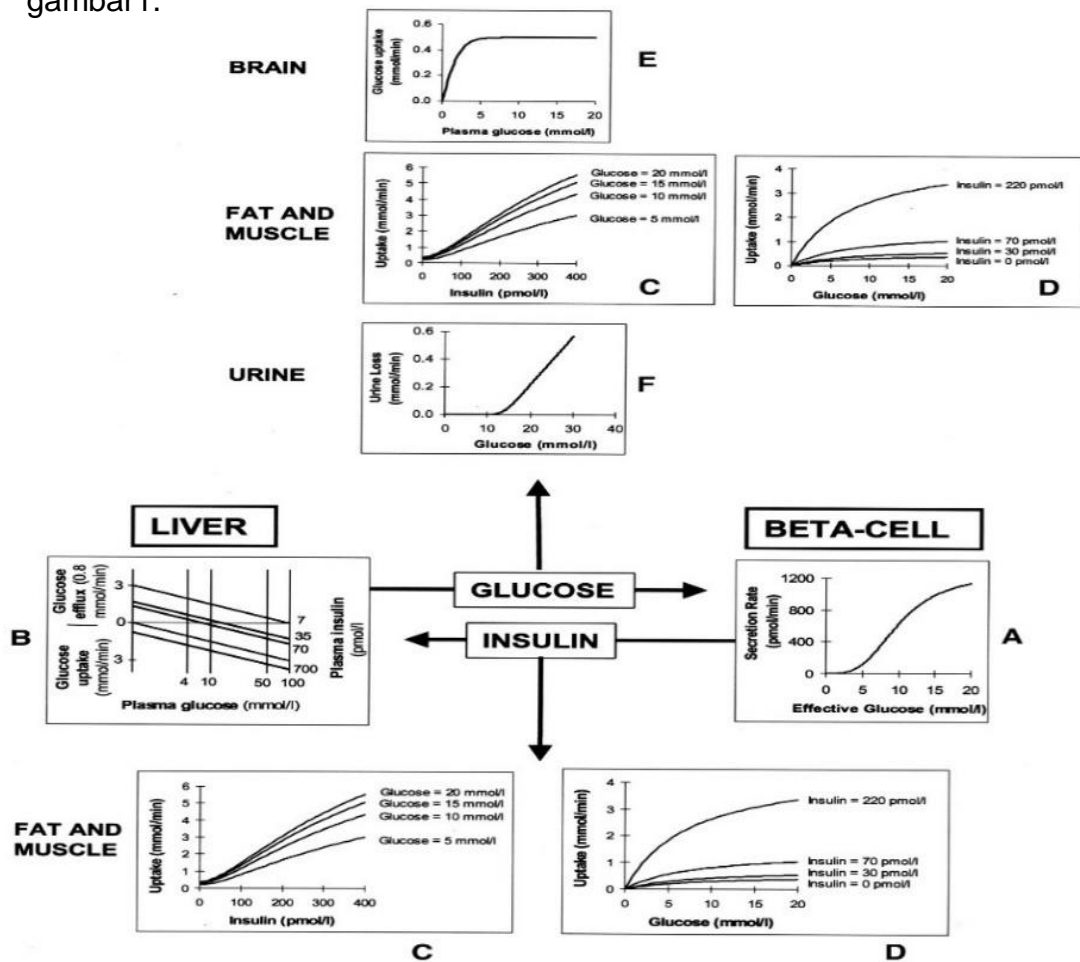
(HOMA-IR)

1. Dasar Fisiologi Model HOMA

Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA - IR) adalah suatu metode untuk menilai terjadinya resistensi insulin pada keadaan basal (puasa) berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah dan insulin (Wallace et al, 2004).

Model HOMA digunakan untuk menghasilkan estimasi sensitivitas insulin dan fungsi sel β dari insulin plasma puasa dan konsentrasi glukosa. Hubungan antara glukosa dan insulin pada keadaan basal mencerminkan keseimbangan antara keluaran glukosa hepatic dan sekresi insulin, yang dipertahankan oleh loop umpan balik antara hati dan sel β (Wallace et al, 2004).

Prediksi yang digunakan dalam model muncul dari data eksperimen pada manusia dan hewan yang ditunjukkan pada gambar1.



Gambar 1. Dasar fisiologis yang mendasari model HOMA (Wallace et al, 2004).

Kurva respons sel β (Gambar 1A) pada awalnya dibuat berdasarkan laju produksi basal 10 mU/menit (74 pmol/menit) pada kadar glukosa plasma 4 mmol/L, menjadi insulin dengan waktu paruh insulin plasma 4 menit. Pengeluaran dan serapan glukosa hati dimodelkan bergantung pada glukosa plasma dan konsentrasi insulin (Gambar 1B) (Wallace et al, 2004).

Insulin dimodelkan untuk meluruh dengan waktu paruh 3,8 menit dengan komponen tambahan yang lebih lambat; konsentrasi insulin mengontrol pengambilan glukosa dalam lemak dan otot (Gambar 1C dan D). Pada manusia normal, 50% dari pergantian glukosa basal ke sistem saraf, dan ini adalah proses yang bergantung pada glukosa (Gambar 1E). Sisa pengambilan glukosa oleh otot dan lemak bergantung pada glukosa dan insulin (Gambar 1C dan D). Penurunan fungsi sel β dimodelkan dengan mengubah respons sel β terhadap konsentrasi glukosa plasma. Sensitivitas insulin dimodelkan secara proporsional mengurangi efek konsentrasi insulin plasma pada hati dan perifer. Dalam situasi apa pun, pergantian glukosa dalam model tetap konstan. Tidak ada perbedaan yang dibuat antara sensitivitas insulin hati dan sensitivitas insulin perifer (Wallace et al, 2004).

Putaran umpan balik antara hati dan sel β merupakan pusat model. Konsentrasi glukosa plasma dalam keadaan basal diatur oleh keluaran glukosa hepatic, yang bergantung pada insulin (B).

Konsentrasi insulin tergantung pada respon sel β terhadap glukosa (A). Insulin memberi sinyal pengambilan glukosa dalam lemak dan otot (C dan D). Pembuangan glukosa dimodelkan di otak (E) dan ginjal (F) hanya bergantung pada glukosa, dan lemak dan otot bergantung pada konsentrasi glukosa dan insulin (C dan D) (Wallace et al, 2004).

2. Penilaian model homeostasis resistensi insulin (HOMA-IR)

Standar baku emas untuk menilai resistensi insulin adalah *hyperinsulinemic-euglycemic clamp*, yang sulit dilakukan untuk penyelidikan klinis dan epidemiologis (Diniz et al, 2020). Penilaian model HOMA-IR adalah metode berdasarkan glukosa puasa dan kadar plasma insulin, yang divalidasi oleh Matthews et al. dan telah digunakan untuk mendefinisikan resistensi insulin untuk klinis dan tujuan penelitian pada beberapa populasi (Diniz et al, 2020).

Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance lebih sering digunakan dalam menentukan sensitivitas insulin karena dipertimbangkan tidak mahal, praktis untuk digunakan pada penelitian epidemiologis secara besar. *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* menggunakan perhitungan pengukuran kadar glukosa dan insulin puasa untuk menilai resistensi insulin (*American Diabetes Association, 2015*).

Rumus penghitungan HOMA-IR :

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{kadar insulin puasa (mU/L)} \times \text{kadar gula puasa (mg/dL)}}{405}$$
 (*American Diabetes Association, 2015*).

Wallace et al, (2004) meninjau bahwa penggunaan dan pelaporan HOMA dalam literatur dan memberikan panduan tentang penggunaan yang tepat (misalnya, studi kohort dan epidemiologis) dan penggunaan yang tidak tepat (misalnya, mengukur fungsi sel secara terpisah). Model HOMA lebih baik dibandingkan dengan model lain dan memiliki keuntungan hanya membutuhkan satu sampel plasma yang diuji untuk insulin dan glukosa (Wallace et al, 2004). Model HOMA telah menjadi alat klinis dan epidemiologi yang banyak digunakan dan bila digunakan dengan tepat, dapat menghasilkan data yang berharga. Namun, seperti semua model, data input utama harus kuat, dan data perlu diinterpretasikan dengan hati-hati (Wallace et al, 2004)

C. LIPID DAN LIPOPROTEIN

1. Lipid

Lipid adalah kelompok senyawa heterogen yang berkaitan dengan asam lemak. Lipid oleh tubuh disimpan sebagai penghasil energi. Lipid mempunyai struktur utama tersusun dari hidro karbon dan oksigen dengan sifat umum yaitu tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik seperti *benzene*, *ether* dan *chloroform* (Murray et al., 2009). Lipid mencakup lemak, minyak, steroid, lilin dan senyawa yang berhubungan. Lipid adalah unsur makanan yang penting, tidak hanya karena nilai energinya yang tinggi tetapi juga karena vitamin yang larut dalam bentuk lemak esensial yang dikandung dalam lemak

makanan alam. Dalam tubuh, lemak berfungsi sebagai sumber energi efisien secara langsung dan secara potensial, bila disimpan dalam jaringan adiposa. Lipid berfungsi sebagai penyekat panas dalam jaringan subkutan dan sekeliling organ tertentu serta bekerja sebagai penyekat listrik (*electrical insulator*) yang memungkinkan perambatan cepat gelombang depolarisasi sepanjang saraf bermielin. Kandungan lemak dalam jaringan saraf tinggi. Kombinasi lemak dan protein (lipoprotein) merupakan unsur sel yang penting, terdapat pada kedua membran sel dan mitokondria dalam sitoplasma yang berfungsi sebagai alat pengangkut lipid dalam darah (Murray et al., 2009).

Sifat fisik lipid tubuh tergantung pada panjang rantai karbon dan derajat ketidakjenuhan asam lemak pembentuknya. Jadi titik lebur asam lemak yang mempunyai jumlah karbon genap bertambah dengan panjang rantai dan berkurang sesuai dengan ketidakjenuhannya. Pengetahuan mengenai biokimia lipid adalah penting dalam memahami beberapa masalah biomedis yang menarik perhatian sekarang ini seperti obesitas, *atherosclerosis* dan peran berbagai asam lemak tak jenuh ganda pada makanan dan kesehatan (Murray et al., 2009).

Lemak atau lipid, terutama sebagai trigliserida dan kolesterol tidak larut dalam air dan lipid di dalam darah harus diangkut bersama protein membentuk lipoprotein. Lipoprotein adalah partikel kompleks dengan inti pusat mengandung ester kolesterol dan trigliserida yang

dikelilingi oleh kolesterol bebas, fosfolipid, dan apolipoprotein yang memfasilitasi pembentukan dan fungsi lipoprotein. Lipoprotein plasma dapat dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein (kilomikron, kilomikron remnant, VLDL, IDL, LDL, HDL, dan Lp (a)). Kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan Lp (a) semuanya pro-aterogenik, sementara HDL anti-aterogenik. Plasma manusia mengandung apolipoprotein berbeda (A, B, C, D, E, J, L dan M), beberapa di antaranya dikelompokkan lagi menjadi sub tipe (misalnya A-I, A-II, dan A-IV, dan C-I, C-II, dan C-III). Pada umumnya, peran apolipoprotein dalam metabolisme lipid termasuk mempertahankan integritas struktural lipoprotein, berfungsi sebagai kofaktor dalam reaksi enzimatik, dan bekerja sebagai ligan untuk pengenalan ke reseptor lipoprotein (Hastuti et al, 2021).

Lipid merupakan biomolekul yang memiliki sifat tidak larut dalam air sehingga untuk dapat larut dalam air, lipid memerlukan senyawa pentranspor yang disebut sebagai lipoprotein. Lipoprotein di sirkulasi merupakan makromolekul kompleks yang tersusun atas lipid dan protein spesifik (apolipoprotein). Lipoprotein berperan penting dalam penyerapan dan transportasi lipid dari makanan yang telah dicerna di usus. Lipoprotein juga berperan dalam pengangkutan lipid dari hati ke jaringan perifer serta pengangkutan lipid dari jaringan perifer ke hati. Selain fungsi primer, lipoprotein memiliki fungsi sekunder, yaitu untuk

mengangkut senyawa asing beracun yang bersifat hidrofobik dan amfipatik, seperti bakteri endotoksin (Hastuti et al, 2021).

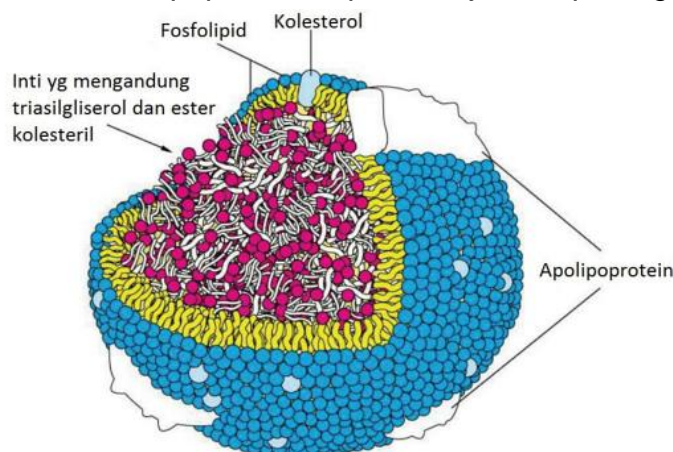
2. Komposisi dan struktur lipoprotein

Lipoprotein mengandung proporsi variabel dari empat elemen utama: kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan apoprotein. Nomenklatur alfabet (A, B, C, D, E, J, L, M) umumnya digunakan untuk memberi nama apoprotein. Komposisi dari empat elemen-elemen ini menentukan kepadatan, ukuran, dan mobilitas masing-masing partikel (Hastuti et al, 2021).

Apolipoprotein memiliki empat fungsi utama, yaitu:

- a. Berperan dalam membentuk struktur lipoprotein,
- b. Bertindak sebagai ligan untuk lipoprotein,
- c. Mengarahkan pembentukan lipoprotein,
- d. Berperan sebagai aktivator atau penghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein (Hastuti et al, 2021).

Secara skematis, struktur lipoprotein dapat ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Struktur Lipoprotein (Hastuti et al, 2021)

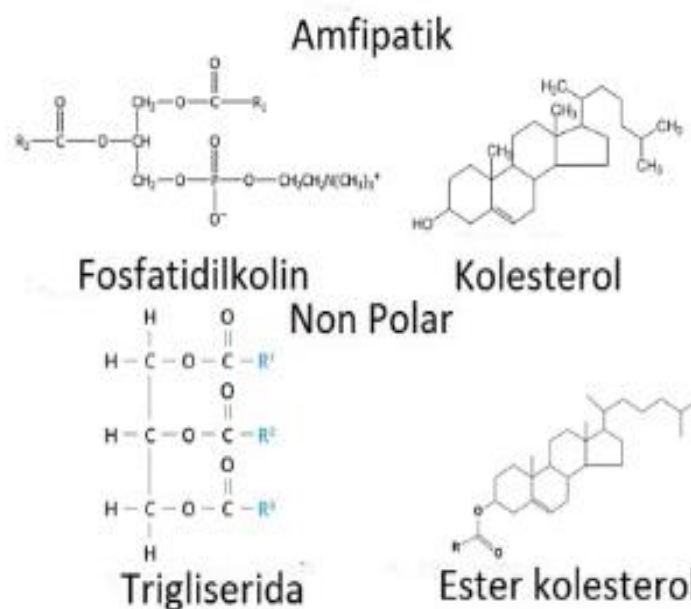
Struktur Lipoprotein digambarkan sebagai unit globular (bentuk seperti bola) dengan bagian inti terdiri atas lipid (terutama ester kolesterol dan trigliserida). Bagian inti ini dikelilingi oleh lapisan yang mengandung fosfolipid, apoprotein, dan sejumlah kecil kolesterol yang tidak teresterifikasi. Apolipoprotein tertanam dalam membran, berfungsi untuk menstabilkan struktur yang kompleks dan memberikan identitas fungsional (Hastuti et al, 2021)

Fungsi bagian-bagian lipoprotein ialah sebagai berikut:

- a. Lapisan fosfolipid: sebagai pelindung atau pembatas antara bagian dalam yang bersifat hidrofobik (berisi trigliserida dan ester kolesterol) dan bagian luar yang bersifat hidrofilik (cairan ekstraselular dan plasma darah).
- b. Apolipoprotein: protein yang menempel di bagian lapisan fosfolipid dan memiliki peran sebagai molekul sinyal untuk identifikasi konten dan tipe lipoprotein. Setiap tipe lipoprotein memiliki perbedaan apolipoprotein yang membungkusnya. Apolipoprotein juga berperan sebagai reseptor ligan.
- c. Kolesterol bebas: tertanam di dalam monolayer fosfolipid.
- d. Trigliserida: terdapat dalam inti lipoprotein. Kelas lipoprotein yang berbeda mengandung proporsi trigliserida dan ester kolesterol yang berbeda.
- e. Ester kolesterol: kolesterol teresterifikasi yang melekat pada asam lemak (misalnya kolesterol-linoleat), kolesterol yang

mempunyai gugus hidroksi membentuk ikatan ester dengan asam lemak. Kolesterol diangkut terutama sebagai ester kolesterol (Hastuti et al, 2021)..

Struktur lipid penyusun lipoprotein plasma dapat ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur Lipid Penyusun Lipoprotein Plasma (Hastuti et al, 2021)

Kolesterol merupakan derivat lipid yang tergolong steroid atau sterol yang selalu berikatan dengan asam lemak lain dalam bentuk ester. Kolesterol dalam tubuh berasal dari makanan (eksogen) dan disintesis oleh tubuh (endogen). Kolesterol eksogen hanya terdapat pada hewan seperti otak, usus dan ginjal. Sedangkan kolesterol endogen disintesis dari asetil KoA (intermediet glikolisis). Kolesterol mempunyai fungsi dalam tubuh yaitu, pembentukan membran sel,

sintesis hormon-hormon steroid, sintesis asam empedu. Sirkulasi kolesterol memiliki tingkatan yang berbeda pada setiap umur, peningkatannya dimulai pada masa puberitas baik pada laki-laki maupun pada perempuan dan peningkatannya berlanjut pada laki-laki sampai usia 50 tahun dan pada perempuan sampai usia 60 tahun. Kadar pada perempuan lebih rendah dari pada laki-laki dari umur 30 sampai 50 tahun dan lebih tinggi dari laki-laki di atas umur 50 tahun. Pada laki-laki dari umur 30 sampai 70 tahun, kadar kolesterol total meningkat rata-rata dari 190 mg/dl sampai 214 mg/dl dan pada perempuan dari rata-rata 178 mg/dL sampai 233 mg/dL (Feldman dan Cooper, 2008).

Sekitar dua pertiga dari kolesterol plasma diangkut sebagai LDL, dan kadar LDL-kolesterol (LDL-C) paralel dengan kolesterol total. Kolesterol HDL mengangkut sekitar seperempat dari kolesterol plasma, rata-rata sekitar 45 mg/dL pada laki-laki, dan 54 - 62 mg/dL pada perempuan (Feldman dan Cooper, 2008). Trigliserida adalah ester gliserol, suatu alkohol trihidrat dan asam lemak yang tepatnya disebut triasilgliserol. Kadar trigliserida sirkulasi rata-rata sekitar 100 mg/dL pada orang dewasa muda setelah puasa semalam. Kadarnya meningkat 50% sampai 75% berdasarkan kelompok umur, dan lebih rendah pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Nilai median trigliserida berkisar antara 79,65 mg/dL - 130 mg/dL. Kadar trigliserida yang labil, bervariasi hingga 50% setiap hari, tergantung pada pola

makan terakhir. Dalam keadaan puasa, trigliserida diangkut dalam VLDL, sedangkan kilomikron mengangkut lemak yang baru saja terserap (Feldman dan Cooper, 2008).

Lipoprotein plasma dapat dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein (kilomikron, kilomikron remnant, VLDL, IDL, LDL, HDL, dan Lp (a)). Kilomikron remnant, VLDL, IDL, LDL, dan Lp (a) semuanya bersifat proaterogenik, sedangkan HDL bersifat antiaterogenik. Masing-masing dari lipoprotein memiliki apolipoprotein tersendiri. Apolipoprotein atau apoprotein adalah suatu pelarut lemak agar bisa bersirkulasi di dalam darah (Hastuti et al, 2021).

Lipoprotein memiliki berbagai ukuran, densitas, dan kandungan lipid serta apoprotein yang berbeda. Klasifikasi lipoprotein merefleksikan densitasnya pada plasma (densitas plasma adalah 1,006 g/mL) yang diukur setelah ultrasentrifugasi. *Triglyceride-rich lipoprotein* (TRL) terdiri atas kilomikron, kilomikron remnant, *very low density lipoprotein* (VLDL), dan sisa VLDL memiliki densitas kurang dari 1,006 g/dL (Hastuti et al, 2021). Setiap jenis lipoprotein mempunyai apolipoprotein tersendiri, seperti VLDL, IDL, dan LDL, mengandung Apo B-100, sedangkan kilomikron mengandung Apo B-48, Apo A1, Apo A2, Apo A3 ditemukan terutama pada lipoprotein HDL dan kilomikron yang ditunjukkan pada tabel 2 (Hastuti et al, 2021).

Tabel 2. Kelas Lipoprotein Berdasarkan Ukuran, Komposisi Lipid, dan Apolipoprotein.

Lipoprotein	Densitas (g/mL)	Ukuran (nm)	Lipid Utama	Apolipoprotein Utama
Kilomikron	<0,930	75-1200	Trigliserida	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A- II, A-IV
Kilomikron remnant	0,930-1,006	30-80	Trigliserida Kolesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0,930-1,006	30-80	Trigliserida	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	0,930-1,006	25-35	Trigliserida Kolesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019-1,063	18-25	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1,063-1,210	5-12	Kolesterol Fosfolipid	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1,055-1,085	~30	Kolesterol	Apo B-100, Apo (a)

Sumber : Kenneth dan Grufeld, 2018

Komposisi lipoprotein dalam plasma manusia ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Komposisi Lipoprotein

Lipoprotein	Sumber	Protein (%)	Trigliserida	Fosfolipid	Kolesterol, Kolesterol Ester
Kilomikron	Usus	2	85	8	5
VLDL	Hati	10	55	18	17
LDL	VLDL	22	9	20	49
HDL	Usus, Hati	50	4	30	16

Sumber : Kenneth dan Grufeld, 2018

3. Jenis Lipoprotein

a. Kilomikron

Kilomikron (*chylomicron*) berasal dari bahasa Yunani, yaitu *chylos* yang berarti 'jus' dan *micron* yang berarti 'kecil'. Kilomikron didefinisikan sebagai partikel lipoprotein yang terdiri atas trigliserida (85–92%), fosfolipid (6–12%), kolesterol (1–3%), dan protein (1–2%). Komponen penyusun kilomikron terdiri atas trigliserida, vitamin yang larut dalam lemak, dan kolesterol yang dibungkus oleh fosfolipid, apolipoprotein (tipe A dan B) dan ester kolesterol (Hastuti et al, 2021).

Kandungan apolipoprotein dalam kilomikron ialah AI, A-II, A-IV, AV, B-48, C-II, C-III, dan E. Apolipoprotein B-48 (apoB-48)

adalah protein struktural inti dan setiap partikel kilomikron mengandung satu molekul apoB 48. Pada sel epitel usus, kilomikron dibuat di dalam retikulum endoplasma, selanjutnya diproses di kompleks golgi; di kompleks golgi terjadi glikosilasi apoprotein. Pergerakan kilomikron dari retikulum endoplasma ke aparatus golgi dibantu oleh apo-B. Kilomikron berperan dalam pengangkutan trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan ke jaringan perifer dan hati. Lemak yang memiliki rantai pendek langsung diangkut ke hati melalui sirkulasi tanpa harus diangkut dengan lipoprotein. Kilomikron mengambil apolipoprotein C-II dari HDL yang bersirkulasi di jaringan. Lipoprotein lipase di permukaan endotel diaktifkan oleh apoC-II dan kemudian melepaskan trigliserida yang terdapat di dalam kilomikron kemudian diambil oleh jaringan (jaringan adiposa, otot, dan hepar). Kilomikron remnant selanjutnya akan diambil oleh hati. Hati dapat mengenali kilomikron remnant karena mengandung apoE pada permukaan partikel (Hastuti et al, 2021).

Ukuran kilomikron bervariasi, tergantung pada jumlah lemak yang dicerna. Makanan tinggi lemak menyebabkan pembentukan partikel kilomikron menjadi besar karena peningkatan jumlah trigliserida yang diangkut. Sementara itu, dalam keadaan puasa, partikel kilomikron berukuran kecil karena membawa jumlah trigliserida yang sedikit (Hastuti et al, 2021).

b. Kilomikron Remnant

Pelepasan trigliserida dari kilomikron di jaringan perifer menghasilkan partikel yang lebih kecil. Partikel ini disebut sebagai kilomikron remnant (*chylomichron remants*). Partikel ini kaya akan ester kolesterol dan vitamin yang larut dalam lemak dan mengandung apoB-48 serta apoE. Kilomikron remnant ini dengan cepat diambil dari sirkulasi oleh hati. ApoE diperlukan untuk pengambilan oleh hati yang cepat (Hastuti et al, 2021).

Pengambilan oleh hati dilakukan dengan beberapa mekanisme. Partikel pertama-tama harus mencapai ukuran yang memungkinkannya untuk disaring melalui fenestra endotel yang memungkinkan masuk ke ruang antara endotel dan hepatosit. Selanjutnya 1) diambil langsung oleh reseptor LDL; 2) memperoleh tambahan apoE, kemudian diambil langsung oleh protein terkait reseptor LDL (LRP); atau 3) mungkin mengalami sekuestrasi. Sekuestrasi terjadi dengan pengikatan apoE pada heparan sulfat proteoglikan dan/atau pengikatan apoB pada lipase hati (Hastuti et al, 2021).

Partikel yang sudah mengalami sekuestrasi ini dapat dimetabolisme lebih lanjut dengan penambahan lisofosfolipid, lalu ditransfer ke salah satu reseptor tersebut untuk penyerapan hepatic. Pada manusia, pengambilan kilomikron remnant oleh hati yang lambat menyebabkan terjadinya timbunan kilomikron dalam

darah dan merupakan faktor risiko timbulnya penyakit diabetes, gagal ginjal, dan merupakan kelainan yang menyebabkan hiperlipidemia tipe III serta sebagai faktor risiko independen penyakit kardiovaskular aterosklerotik (Hastuti et al, 2021).

c. *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

Very low density lipoprotein (VLDL) atau lipoprotein berdensitas sangat rendah diproduksi oleh sel parenkim di hepar, dengan komponen lipid dan apolipoprotein. VLDL memiliki fungsi untuk membawa trigliserida (baru disintesis) dari hati menuju jaringan adiposa. Proses pembentukan VLDL hampir sama dengan pembentukan kilomikron. Perbedaan pembentukan kilomikron dan VLDL yang utama berasal dari asal triasilgliserol yang membentuk inti. Triasilgliserol yang membentuk bagian inti kilomikron berasal dari hasil digesti di usus, sedangkan triasilgliserol VLDL dari sintesis di hepar yang berasal dari tiga sumber (Bruss, 2008), yaitu :

1. lemak di jaringan adiposa yang dilepaskan dalam bentuk asam lemak;
2. perubahan karbohidrat menjadi asam lemak di hepar;
3. hidrolisis triasilgliserol di kapiler endotel dan hepar.

Sintesis triasilgliserol dan fosfolipid pembentuk VLDL terjadi dalam retikulum endoplasma halus untuk membentuk partikel lipid (titik besar) yang juga memperoleh sejumlah kecil kolesterol dan

ester kolesterol. Apolipoprotein disintesis (titik kecil) dalam retikulum endoplasma kasar. Partikel lipid (berisi triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol, kolesterol ester) kemudian akan bergabung dengan apolipoprotein untuk membentuk VLDL. VLDL yang baru terbentuk atau disebut dengan *nascent* VLDL, kemudian bergerak melalui membran tubular menuju ke aparatus Golgi. Pada tahapan ini, apolipoprotein mengalami diglikosilasi. *Nascent* VLDL kemudian dikumpulkan dalam vesikel sekretori. Vesikel sekretori bermigrasi dan menuju ke membran plasma untuk melepaskan VLDL ke ruang Disse (SD). VLDL selanjutnya akan bermigrasi melalui fenestra (F) antara sel-sel endotel (E) untuk masuk ke plasma (Bruss, 2008).

Saat pertama kali dilepaskan ke sirkulasi oleh hepar, *nascent* VLDL mengandung lipoprotein B-100, apolipoprotein CI (apoC1), apolipoprotein E (apoE), kolesterol, ester kolesterol, dan trigliserida. Ketika bersirkulasi dalam darah, *nascent* VLDL membutuhkan apolipoprotein C-II (apoC-II) dan apoE tambahan yang didapat dari HDL. Pada proses ini *nascent* VLDL menjadi VLDL masak. Struktur VLDL masak terdiri atas trigliserida, kolesterol, ester kolesterol dan apolipoprotein B-100, C-I, C-II, C-III, dan E. ApoB-100 adalah komponen penyusun utama dari VLDL, dan setiap VLDL tersusun atas satu molekul apoB-100 (Hastuti et al, 2021).

VLDL kemudian akan beredar dan kemudian akan melepaskan trigliserida ke jaringan adiposa dan otot dengan bantuan enzim lipoprotein lipase (LPL) yang berada di lapisan kapiler tubuh (jaringan adiposa, otot). Setelah melepaskan trigliserida, VLDL akan mentransfer kembali apoC-II ke HDL. Selain bertugas membawa trigliserida yang disintesis di hati, VLDL juga berfungsi sebagai penerima kolesterol yang ditransfer oleh HDL. Proses transfer ini dimediasi oleh enzim *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) (Hastuti et al, 2021).

Trigliserida yang dilepaskan oleh VLDL di jaringan adiposa dan otot selanjutnya akan dihidrolisis untuk menghasilkan asam lemak yang dapat dioksidasi membentuk *adenosin trifosfat* (ATP) sebagai sumber energi. Apabila trigliserida ini tidak digunakan untuk membentuk energi, akan direesterifikasi dan disimpan sebagai lemak di jaringan adiposa kembali (Bhagavan dan Ha, 2011). Jumlah VLDL yang dikeluarkan oleh hepar sangat bervariasi dan dapat dipengaruhi oleh berbagai hal. Penentu utama pengeluaran VLDL ialah aliran asam lemak bebas yang masuk ke dalam hepar. Hepar akan merespon peningkatan asam lemak bebas melalui sintesis VLDL yang lebih banyak. Jika asam lemak jenuh mendominasi pembentukan triasilgliserol, ukuran partikel VLDL akan lebih besar; berbeda apabila asam lemak tak jenuh ganda yang mendominasi, ukuran VLDL akan lebih kecil.

Jika aliran asam lemak ke hepar sangat besar, kecepatan sekresi triasilgliserol ke dalam VLDL dapat menjadi jenuh sehingga menimbulkan endapan triasilgliserol yang berdampak pada perlemakan hepar (Bhagavan dan Ha, 2011).

Setelah melepaskan trigliserida di jaringan, sekitar setengah dari VLDL akan diambil dengan cepat oleh hepar melalui reseptor apoB-100 dan apoE. Sisa VLDL lainnya akan beredar sebagai sisa VLDL. Sisa VLDL dikenal sebagai *intermediet density lipoprotein* (IDL) yang memiliki densitas 1,006–1,009. IDL yang tersisa mengalami katabolisme lebih lanjut oleh lipase hepar menjadi LDL. Kolesterol dalam VLDL dan IDL diubah menjadi ester kolesterol oleh *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT). Dengan demikian, LDL adalah partikel yang kaya akan ester kolesterol (Bhagavan dan Ha, 2011).

d. *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL)

Intermediate density lipoproteins (IDL; sisa VLDL) merupakan hasil pengambilan trigliserida dari VLDL oleh otot dan jaringan adiposa sehingga terbentuk partikel IDL yang kaya akan kolesterol. Partikel ini mengandung apolipoprotein B-100 dan apoE. Partikel IDL ini bersifat proaterogenik. Sisa VLDL ini terbentuk setelah trigliserida dalam VLDL dihidrolisis oleh lipoprotein lipase. Inti lipidnya sekitar 50% trigliserida dan 50% kolesterol ester. Sangat sulit ketika akan mengisolasi sisa

lipoprotein, terutama dari lipoprotein yang kaya akan trigliserida karena sisa VLDL memiliki densitas, muatan, dan ukuran partikel yang mirip dengan *nascent* VLDL. Selain itu, sisa lipoprotein diasosiasikan dengan metabolisme postprandial dari lipoprotein yang kaya akan trigliserida. Sekitar 80% peningkatan trigliserida postprandial terdapat pada sisa lipoprotein. Oleh karena itu, yang perlu diperhatikan ialah hiperlipidemia postprandial yang merupakan signifikansi klinis dari sisa lipoprotein plasma (Nakajima et al., 2011).

Lipoprotein remnan dapat melakukan penetrasi melalui dinding arteri, menyebabkan pembentukan sel busa (*foam cells*), aterosklerosis, dan inflamasi level rendah. Sekresi VLDL diregulasi secara kompleks oleh insulin dengan meregulasi ketersediaan trigliserida untuk produksi VLDL dan mengatur lipolisis di jaringan adiposa sebagai sumber utama asam lemak untuk sintesis VLDL. Insulin menstimulasi ekspresi LPL endotelial yang merupakan enzim kunci pada metabolisme TRL posttranskripsi. Pengambilan partikel VLDL hepar dan remnan yang terlipolisis juga berkontribusi terhadap ketersediaan trigliserida hepatoselular. Demikian pula, penurunan pengambilan asam lemak bebas di jaringan adiposa dan otot setelah lipolisis kilomikron dan VLDL yang dimediasi LPL dapat memindahkan asam lemak bebas ke

hati. Akhirnya, organ hati memiliki kapasitas untuk sintesis trigliserida dan VLDL secara de novo (Nakajima, 2014).

e. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Low density lipoprotein merupakan pembawa kolesterol plasma utama oleh karena itu konsentrasi LDL dalam plasma berkorelasi positif dengan kejadian penyakit jantung koroner. Mengingat hubungannya dengan penyakit jantung koroner, LDL paling banyak dipelajari secara intensif. Produksi LDL pada manusia melalui jalur VLDL mengalami hidrolisis menjadi IDL dan hidrolisis selanjutnya menjadi LDL. *Low density lipoprotein* atau lipoprotein berdensitas rendah memiliki fungsi mengangkut kolesterol, trigliserida, dan lipid lain dalam darah ke berbagai bagian tubuh. Fungsi khusus LDL ialah mengangkut kolesterol dari hepar ke bagian tubuh lain yang membutuhkan dan untuk menjaga kadar kolesterol di dalam tubuh (Rabbani et al., 2011).

Manusia normal memiliki sekitar 70% kolesterol terdapat dalam LDL. Partikel LDL berbentuk seperti bola, bagian inti terdiri atas sekitar 170 molekul trigliserida dan 16.000 ester kolesterol. Pada bagian permukaan monolayer terdapat sekitar 700 molekul fosfolipid dan apolipoprotein B. Komponen penyusun fosfolipid utamanya ialah fosfatidilkolin (sekitar 450 molekul/partikel LDL) dan sfingomielin (sekitar 185 molekul/partikel LDL). Partikel LDL juga mengandung lisofosfatidilkolin (liso-PC) (sekitar 80

molekul/partikel LDL), fosfatidiletanolamin (PE) (sekitar 10 molekul/partikel LDL), diasilgliserol (DAG) (sekitar 7 molekul/partikel LDL), ceramide (CER) (sekitar 2 molekul/partikel LDL) dan beberapa fosfatidilinositol. Apolipoprotein penyusun utama LDL ialah apoB-100. Apolipoprotein B-100 terdapat di lapisan luar yang memungkinkan untuk pengenalan oleh reseptor (Rabbani et al., 2011).

Partikel LDL berada dalam keadaan dinamis, struktur dan sifat fisiknya tergantung pada komposisi lipidnya dan juga pada konformasi apoB-100. *Low density lipoprotein* memiliki variasi dalam ukuran (diameter 18–25 nm). Sejumlah besar partikel LDL padat terlihat berhubungan dengan hipertrigliseridemia, kadar HDL yang rendah, obesitas, diabetes melitus tipe 2 (yaitu pasien dengan sindrom metabolik), dan kondisi infeksi serta inflamasi. Partikel LDL padat kecil ini dianggap lebih proaterogenik dari pada partikel LDL besar. Partikel LDL padat kecil memiliki afinitas menurun terhadap reseptor LDL yang mengakibatkan waktu retensi yang lebih lama dalam sirkulasi. Selain itu, partikel LDL padat kecil lebih mudah memasuki dinding arteri dan mengikat lebih banyak proteoglikan intraarteri. Partikel LDL kecil yang padat lebih rentan terhadap oksidasi, yang dapat menghasilkan peningkatan penyerapan oleh makrofag LDL dapat difraksinasi menjadi subfraksi yang bervariasi dengan menggunakan berbagai

macam metode, seperti gradien densitas, ultrasentrifugasi, *polyacrylamide gel electrophoresis* (PAGE), *nuclear magnetic resonance* (NMR), dan lain sebagainya (Rabbani et al., 2011).

Terdapat tujuh subspecies LDL yang berbeda tergantung pada densitasnya dan berbeda karakteristik metaboliknya serta peranannya pada penyakit tertentu. Partikel LDL memiliki distribusi bimodal dan terdapat dua fenotipe yang telah diidentifikasi, yaitu pola A dengan LDL > 25,5 nm (besar dan ringan) dan pola B dengan LDL ≤ 25,5 nm (kecil dan padat). Pola B terdapat sekitar 30% pada laki-laki dewasa, 5–10% pada populasi muda (umur di bawah 20 tahun) dan 15–25% pada wanita yang mengalami menopause (Rabbani et al., 2011).

Partikel *small dense* LDL (sdLDL) dikaitkan dengan faktor risiko aterogenik seperti peningkatan trigliserida dan apoB plasma serta penurunan konsentrasi kolesterol-HDL. Peningkatan sdLDL juga berkaitan dengan sejumlah penyakit, seperti familial combined hyperlipidemia, hiper β-lipoproteinemia, dan hipoalfalipoproteinemia; hal ini juga berkaitan dengan genetik (Rabbani et al., 2011).

Terdapat korelasi antara ukuran partikel LDL dengan faktor keturunan dari orang tua. Selain genetik yang memengaruhi ukuran partikel LDL, faktor lingkungan juga berperan penting pada terbentuknya ukuran LDL tersebut. Obesitas abdominal,

penggunaan kontrasepsi oral, merokok, dan diet tinggi karbohidrat serta rendah lemak juga terkait dengan sdLDL. Distribusi sdLDL juga bervariasi antar jenis kelamin, yaitu laki-laki memiliki LDL yang lebih kecil dan lebih padat dibandingkan perempuan. Partikel ini meningkat pada perempuan seiring bertambahnya umur, tetapi faktor peningkatan berat badan juga meningkatkan sdLDL pada kedua jenis kelamin. Meski demikian, penurunan berat badan lebih efektif pada laki-laki dalam menurunkan jumlah partikel sdLDL. Ukuran LDL tergantung dari seberapa besar jumlah lipid di inti dan kandungan lipid inilah yang akan mempengaruhi densitasnya (Rabbani et al., 2011).

Partikel LDL yang kecil dan padat terbentuk dalam jumlah banyak sebagai respons terhadap kadar trigliserida yang tinggi. Partikel sdLDL ini adalah produk dari partikel VLDL yang kaya akan trigliserida setelah berinteraksi dengan lipoprotein lipase, hepatic lipase, dan protein transfer kolesterol esterase. Protein transfer kolesterol esterase yang terkait trigliserida/kolesterol ester akan mengubah VLDL menjadi LDL dan dengan hidrolisis oleh hepatic lipase menyebabkan transformasi LDL menjadi sdLDL. LDL pola B diasosiasikan dengan peningkatan trigliserida plasma menjadi dua kali lipat, apoB plasma lebih tinggi, lebih rendah kolesterol HDL dan konsentrasi apoA-I. Selain itu, glikasi LDL oleh *methylglyoxal* secara *in vitro* dapat menurunkan ukuran partikel

LDL, memberikan gambaran variasi faktor metabolik dan peningkatan insiden penyakit arteri koroner (Rabbani et al., 2011).

Aterogenesitas sdLDL terjadi karena sifatnya mudah dioksidasi dan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). *Small dense* LDL dalam sirkulasi diambil lebih lambat oleh reseptor jika dibandingkan dengan LDL yang berukuran lebih besar dan ringan sehingga waktu tinggalnya lebih lama dalam plasma dan memiliki waktu lebih lama untuk dioksidasi dan diambil oleh makrofag di bagian ekstrasvaskular. Pengambilannya yang lambat oleh reseptor dipengaruhi oleh penurunan afinitas ikatan pada reseptor akibat perubahan struktur apoB dan peningkatan kandungan trigliserida atau penurunan ukuran LDL. Partikel sdLDL menunjukkan interaksinya yang tinggi untuk berikatan dengan proteoglikan arteri sama seperti permeabilitasnya yang tinggi ketika melalui pembatas endotelial sehingga menyebabkan pembentukan sel busa. Hasil glikasi LDL menyebabkan penurunan ambilan oleh reseptor sehingga menyebabkan peningkatan agregasi dan terjadinya ikatan pada proteoglikan arteri. Hal inilah yang mengakibatkan sdLDL bersifat lebih aterogenik dan memiliki waktu lebih lama untuk dioksidasi dan diambil oleh makrofag di bagian ekstrasvaskular. Pengambilannya yang lambat oleh reseptor dipengaruhi oleh penurunan afinitas ikatan pada reseptor akibat perubahan struktur apoB dan peningkatan kandungan trigliserida

atau penurunan ukuran LDL. Partikel sdLDL menunjukkan interaksinya yang tinggi untuk berikatan dengan proteoglikan arteri sama seperti permeabilitasnya yang tinggi ketika melalui pembatas endotelial sehingga menyebabkan pembentukan sel busa. Hasil glikasi LDL menyebabkan penurunan ambilan oleh reseptor sehingga menyebabkan peningkatan agregasi dan terjadinya ikatan pada proteoglikan arteri. Hal inilah yang mengakibatkan sdLDL bersifat lebih aterogenik (Hastuti et al, 2021).

f. *High Density Lipoprotein* (HDL)

Partikel HDL terdiri atas 50% apolipoprotein (A-I dengan jumlah paling besar, A-II, C-I, C-II, C-III, E, dan J), 20% *free cholesterol* (FC) atau kolesterol bebas dan *esterified cholesterol* (EC) atau kolesterol teresterifikasi, 15% fosfolipid, dan 5% trigliserida. Partikel ini diidentifikasi oleh pemisahan lipoprotein menggunakan ultrasentrifugasi, elektroforesis, dan *nuclear magnetic resonance* (NMR). Dengan metode ultrasentrifugasi, partikel HDL dibagi berdasarkan densitasnya dengan rentang antara 1,063 hingga 1,210. Lebih jauh lagi, dibagi menjadi subfraksi, yaitu HDL 2 dengan densitas 1,063 hingga 1,125 dan HDL 3 dengan densitas 1,125 hingga 1,210. Pada elektroforesis, 90–95% partikel HDL mengandung apoA-I yang juga dikenal sebagai LpA-I, terlihat bersifat mobilitas alfa, dan hanya 5 hingga

10% memiliki mobilitas beta. Dengan elektroforesis gel poliakrilamid nondenaturasi, partikel HDL yang sebelumnya dipisahkan dengan ultrasentrifugasi diklasifikasikan menjadi lima subfraksi. Metode NMR memberikan pemisahan menjadi lima kelas subpartikel, yaitu H5, H4, dan H3 yang terbesar dan termasuk pada kelompok HDL 2, serta H2 dan H1 yang termasuk pada kelompok HDL3. Secara klinis, partikel HDL secara tidak langsung ditentukan jumlah oleh kolesterol yang dinamakan HDL-kolesterol (Forti dan Diment, 2006).

Terdapat suatu pedoman yang menetapkan kadar HDL-C rendah adalah kurang dari 40 mg/dL dan mengidentifikasi HDL-C rendah adalah salah satu komponen sindrom metabolik. Kadar HDL-C sangat bervariasi pada manusia. Variasinya paling tidak sebesar 50% dan sekitar 70% ditentukan dari genetik. Hanya sedikit gen yang terbukti memberikan kontribusi pada variasi genetik HDL-C manusia dan utamanya dipengaruhi oleh katabolisme HDL. Oleh sebab itu, katabolisme HDL merupakan target untuk perkembangan terapi baru dalam memperbaiki HDL. Kadar HDL-C yang rendah merupakan penanda naiknya risiko kardiovaskular. Tingginya kadar HDL-C merupakan faktor protektif terhadap penyakit kardiovaskular. Dasar mekanismenya ialah HDL memfasilitasi pengambilan kolesterol perifer untuk dibawa ke hati dan diekskresikan sebagai empedu yang dikenal sebagai *reverse*

cholesterol transport (RCT). Mekanisme RCT ini memberikan pandangan baru sebagai target utama dalam perkembangan terapeutik terhadap fungsi HDL. Fungsi lain dari HDL (meskipun berdasarkan pengujian secara *in vitro*) antara lain antiinflamasi, antioksidan, antitrombosis, dan mekanisme induksi oksida nitrat (Mineo et al., 2006).

g. Lipoprotein (a) (Lp (a))

Lipoprotein (a) adalah partikel LDL yang mengandung apolipoprotein (a). Apolipoprotein (a) melekat pada apoB-100 melalui ikatan disulfida. Lipoprotein (a) bersifat pro-aterogenik. Ketika melekat pada apoB-100, protein apo(a) mengelilingi bagian LDL. Lipoprotein (a) disintesis di hati dan memiliki waktu paruh di sirkulasi sekitar 3-4 hari. Sampai saat ini fungsi fisiologis Lp(a) masih belum jelas, tetapi banyak penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa kadar plasma Lp(a) yang meningkat merupakan faktor risiko untuk penyakit aterosklerotik.

Partikel Lp (a) di sirkulasi juga dapat mengalami oksidasi seperti partikel lipoprotein lainnya. Partikel Lp (a) dan Lp teroksidasi (a) (oxLp) berinteraksi dengan makrofag melalui *scavenger receptor* sehingga dapat menimbulkan *foam cell*. *Oxidasi Lipoprotein* difagositosis lebih cepat dibandingkan dengan partikel lipoprotein lainnya dan menyebabkan akumulasi oxLp di bagian subendotelial. Proses ini dapat mengarah pada

perkembangan aterosclerosis sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa ada kaitan antara peningkatan Lp(a) plasma dan penyakit jantung koroner. Selain oksidasi Lp (a) yang mengarah ke peningkatan produksi *foam cell*, glikasi partikel juga dapat berkontribusi terhadap aterosclerosis. Terdapat korelasi yang kuat antara kadar Lp(a) teroksidasi dan keparahan hiperglikemia yang diamati pada diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol. Secara fisiologi hubungan Lp(a) dan aterosclerosis masih kurang dipahami (Hastuti et al, 2021).

4. Metabolisme Lipoprotein

Menurut Adam (2009), terdapat tiga jalur dalam metabolisme lipoprotein. Ketiga jalur tersebut antara lain sebagai berikut:

a. Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan yang mengandung lemak terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Selain dari makanan, di dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak dari makanan maupun dari hati disebut lemak eksogen. Semakin banyak kita mengonsumsi makanan berlemak, semakin banyak lemak yang disimpan di hati yang akan mengakibatkan sintesis kolesterol akan meningkat. Kolesterol yang berlebihan akan diekskresi dari hati ke dalam empedu sebagai kolesterol atau garam empedu. Kemudian akan diabsorpsi ke dalam sirkulasi porta dan kembali ke hati sebagai bagian dari sirkulasi enterohepatik. Di

dalam enterosit mukosa usus halus, trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolesterol sebagai kolesterol. Kemudian di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah menjadi trigliserida sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester. Dimana keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan nama kilomikron. Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfa yang akhirnya masuk ke dalam aliran darah melalui duktus torasikus. Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *Lipoprotein Lipase* (LPL) menjadi asam lemak bebas yang dapat disimpan kembali sebagai trigliserida di jaringan lemak (adiposa). Tetapi bila berlebih, sebagian trigliserida akan diambil oleh hati sebagai bahan untuk membentuk trigliserida hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester yang cukup banyak yang akan dibawa ke hati (Adam, 2009).

b. Jalur Metabolisme Endogen

Setelah melewati jalur eksogen, kilomikron remnant akan diproses untuk pembentukan trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati lalu diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL. *Very low density lipoprotein* akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh Lipoprotein Lipase yang bertujuan untuk mengurangi

kadar Trigliserida yang selanjutnya disimpan dalam jaringan adipose. *Very low density lipoprotein* yang telah terhidrolisis akan menjadi IDL. Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut oleh enzim Lipoprotein Lipase menjadi produk akhir yaitu LDL. *Low Density Lipoprotein* akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. *Low Density Lipoprotein* ini bertugas menghantar kolesterol ke dalam tubuh. Hati juga mensintesis *High Density Lipoprotein* (HDL) dibawah pengaruh enzim *lecithin* cholesterol acyltransferase (LCAT). Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL dan IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol dari perifer menuju hati. Aktivitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiterogenik (Adam,2009).

c. Jalur Reverse

Kolesterol Transport HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol mengandung apolipoprotein A, C dan E disebut HDL *nascent*. *High Density Lipoprotein nascent* yang berasal dari usus halus dan hati mengandung apolipoprotein A-I. *High Density Lipoprotein nascent* mengambil kolesterol bebas yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol bebas, kolesterol tersebut akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim LCAT. Selanjutnya sebagian kolesterol ester tersebut dibawa oleh HDL yang akan mengambil dua jalur. Jalur pertama akan ke hati

sedangkan jalur kedua kolesterol ester dalam HDL akan diubah dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP) untuk dibawa kembali ke hati (Adam, 2009).

D. APOLIPOPROTEIN

Apolipoprotein memiliki empat fungsi utama termasuk

1. Berperan struktural,
2. Bertindak sebagai ligan untuk reseptor lipoprotein,
3. Berperan dalam pembentukan lipoprotein, dan
4. Sebagai aktivator atau penghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein.

Apolipoprotein dengan demikian memainkan peran penting dalam metabolisme lipoprotein (Kenneth dan Grufeld, 2018). Terdapat dua jenis apolipoprotein yang kuat kaitannya dengan keadaan obesitas, yaitu apolipoprotein B dan apolipoprotein A-I (Hastuti et. Al, 2021).

1. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B adalah apolipoprotein utama pada kilomikron, VLDL, IDL, dan partikel LDL. Apolipoprotein B pada partikel LDL bertindak sebagai ligan untuk reseptor LDL di berbagai sel di seluruh tubuh. Apolipoprotein B merupakan glikoprotein amfipatik yang memiliki ukuran cukup besar, dengan dua isoform : apoB-100 yang disintesis dalam hepatosit dan apoB-48 yang disintesis di usus. Apolipoprotein B-48 adalah protein struktural dari kilomikron dan

bertanggung jawab atas pembentukan dan sekresi kilomikron. Apolipoprotein B-100 merupakan protein struktural dari VLDL, IDL, dan LDL. Apolipoprotein B-100 memungkinkan partikel-partikel ini menempel pada reseptor spesifik pada permukaan sel, khususnya di hati. Reseptor mengangkut lipoprotein densitas rendah ke dalam sel, yang selanjutnya akan dihidrolisis untuk melepaskan kolesterol. Kolesterol kemudian digunakan oleh sel, disimpan, atau dikeluarkan dari tubuh (Hastuti et. Al, 2021).

Apolipoprotein B adalah protein besar yang membungkus permukaan lipoprotein yang berfungsi untuk menstabilkan serta sebagai transport kolesterol dan trigliserida, VLDL, IDL, dan sd-LDL di plasma. Apolipoprotein B mempunyai berat molekul antara 8000-240.000 dan menunjukkan struktural protein untuk partikel aterogenik lipoprotein VLDL, IDL, LDL, dan small dense LDL, serta bertanggung jawab untuk transport lipid dari hati ke jaringan perifer. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa sebagian besar lipoprotein yang mengandung ApoB (berdiameter sekitar 70 nm), kecuali untuk kilomikron yang sepenuhnya terbentuk dan VLDL besar, mampu mempromosikan pembentukan plak (Borén, 2016).

Apolipoprotein B merupakan protein sekretori, agar dapat disekresikan, protein tersebut digabungkan ke dalam VLDL. *Very low density lipoprotein* ini terdiri dari inti berupa lipid netral (trigliserida dan ester kolesterol) dikelilingi oleh satu lapis struktur amfipatik (fosfolipid,

kolesterol tanpa esterifikasi) tempat apo B-100 terikat. *Very low density lipoprotein* ini terbentuk dalam dua langkah, yang pertama terjadi selama translasi dan translokasi dari apo B-100 ke dalam lumen retikulum endoplasma (RE). Pada langkah kedua apo B-100 berhubungan dengan lipid, membentuk VLDL yang terjadi di luar retikulum endoplasma (Sembiring, 2013).

Mekanismenya terjadi selama biosintesis ApoB-100 dan translokasi melalui translokon ke dalam lumen RE. Selama proses ini, ApoB-100 yang merupakan bagian dari lipid, membentuk lipoprotein primordial, sebuah praVLDL. Lipoprotein ini diisolasi dari retikulum endoplasma. Partikel primordial dengan apo B-100 masih dipertahankan dalam sel, sedangkan apo B-48 meninggalkan sel untuk disekresikan. Retensi ini tergantung pada struktur antara asam amino 3266 dan 4082 di apo B-100. Pra VLDL berisi trigliserida dan fosfolipid dan terkait erat dengan membran RE (Sembiring, 2013).

Translasi apo B-100 dikatalisis oleh protein transfer yang disebut sebagai *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP). Pentingnya MTP untuk pembentukan VLDL diilustrasikan dengan pengamatan bahwa MTP adalah gen untuk abeta-lipoproteinaemia, yaitu ketidakmampuan untuk membentuk apo-B. Struktur MTP mengandung kantong hidrofobik yang terlibat dalam transfer lipid. MTP ini berinteraksi dengan apo-B, dan membantu menerjemahkan lipid dari apo B-100, juga membentuk kantong pengikat lipid yang melibatkan

struktur amfiphatik-sheet di apo B-100. Kantung-kantung pengikat lipid, mendapatkan lipid dari transfer protein (Sembiring 2013).

Studi aterosklerosis resistensi insulin melaporkan bahwa kadar apo B berkorelasi kuat dengan sensitivitas insulin dan ukuran LDL (bukan dengan kadar LDL). Apolipoprotein B lebih superior dibanding kolesterol non-HDL sebagai marker lipoprotein aterogenik pada risiko kardiovaskuler. Nilai rujukan apo B untuk perempuan adalah 60-117 mg/dL, untuk laki-laki 66-133 mg/dL dan batas nilai risiko adalah <100 mg/dL (Sniderman et al., 2013)

2. Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein A-I (apoA-I) dengan berat 28 kDa ditemukan pada akhir tahun 1960, sebagai komponen utama apolipoprotein penyusun HDL. Sebanyak 75% protein HDL disusun oleh apolipoprotein A-I. Apolipoprotein A-I mengaktifkan LCAT, suatu enzim yang bertanggung jawab untuk pembentukan sebagian besar ester kolesterol plasma (Hastuti, et al, 2021). Apolipoprotein A-I disintesis dari 267 residu proprotein yang melepaskan 18 residu sinyal peptida dan 6 residu propeptida. Apolipoprotein A-I yang matang berisi 243 residu asam amino dengan polipeptida untai tunggal yang tidak memiliki ikatan glikosilasi. Apolipoprotein A-I terdiri atas residu heliks amfipatik dan nonheliks sehingga memiliki fleksibilitas dan plastisitas dengan kecenderungan berikatan dengan HDL untuk memberikan kemampuan pengikatan reseptor dan aktivitas katalitik (Hastuti, et al, 2021).

Struktur protein tersusun atas domain 8 alfa-helik yang terdiri atas 22 asam amino dan 11 asam amino. Bentuk struktur apo A-I yang seperti ini membantu dalam pengikatan lipid. Sifat amfipatik apo A-I menyebabkan pembentukan kompleks misel yang stabil dengan fosfolipid, kolesterol, trigliserida, dan ester kolesterol. Sifat amfipatik apo A-I yang cukup tinggi membantu pergerakannya di antara lipoprotein sehingga apoA-I juga ditemukan dalam kilomikron dan VLDL. Apolipoprotein A-I disintesis dan disekresikan di hati dan usus kecil dan hati merupakan kontributor utama untuk sekresi apo A-I di plasma (Hastuti, et al, 2021).

Apolipoprotein A-I memiliki homologi struktural dengan faktor penstabil *prostacyclin* (PGI₂), dan dengan demikian dapat memiliki efek antikoagulan. Karena struktur alfa heliksnya bisa mengikat PGI₂ yang awalnya merupakan zat yang tidak stabil dan menyebabkan stabilisasi sehingga memberikan efek anti-agregasi pelindung terhadap trombus trombosit pembentukan di situs kerusakan pembuluh darah. Jadi Apo A-I berkontribusi terhadap fungsi anti-aterogenik pencegahan penyakit arteri koroner (Mangaraj, 2016).

Apolipoprotein A-I merupakan mediator utama transpor kolesterol plasma dan kolesterol sel. Selama transpor balik kolesterol yang dilakukan HDL, apo A-I berinteraksi dengan reseptor dan transporter yang berbeda seperti *ATP Binding Cassette AI* (ABCAI), *ATP Binding Cassette GI* (ABCGI) dan *Scavenger Receptor BI* dengan

perubahan struktur di HDL (*discoidal* HDL). *ATP Binding Cassette A1* adalah protein pengatur yang memfasilitasi energi yang berasal dari translokasi kolesterol dari bagian dalam membran sel ke bagian luar. Adanya translokasi ini menyebabkan berkurangnya kolesterol seluler. Setelah mengikat ke ABCA1, apoA-I cepat mengambil fosfolipid dan kolesterol tidak teresterifikasi dari perifer sel yang akan dikonversi menjadi HDL baru (Hastuti, et al, 2021).

Apolipoprotein A-I adalah protein utama HDL yang menentukan ukuran dan bentuknya, melarutkan komponen lipid dan membantu dalam membalikkan transportasi kolesterol atau transpor kolesterol dari sel tubuh ke hati, berperan menjadi kofaktor pada enzim plasma yang berperan sebagai kunci dalam transport kolesterol dan esterifikasi kolesterol yang mengubah kolesterol bebas menjadi kolesterol ester oleh LCAT. *Lecithin cholesterol acyltransferase* akan berikatan dengan HDL *nascent* lalu diaktivasi oleh Apo A-I. Kandungan Apo A-I pada kilomikron yang disekresikan dari sel epitel usus juga segera dikirim ke HDL saat berada di aliran darah (Mangaraj, 2016).

Mekanisme pengambilan kolesterol sel ini bermacam-macam melalui HDL diskoid tergantung pada proses rekonstitusi, menunjukkan bahwa struktur Apo A-I penting untuk peran HDL dalam transportasi kolesterol balik, properti spesifik Apo A-I berfungsi antara lain untuk menghilangkan kolesterol sel, berinteraksi dengan lipid, meningkatkan aktivitas LCAT, membuat HDL responsif terhadap reseptor dan protein

spesifik, dan menghasilkan transportasi kolesterol balik yang efisien (Adachi, 2014).

Apolipoprotein A-I berperan sebagai konstituen kepadatan lipoprotein, Apo A-I membantu mentransport kolesterol dari sel darah putih (makrofag) di dalam dinding arteri, sehingga membantu mencegah lebih jauh pengembangan aterosklerosis dengan menghambat penumpukan lemak dalam makrofag dan memperlambat konversi menjadi sel busa dengan degenerasi lebih lanjut. Studi terbaru oleh Huang et al. (2014) melalui pengamatan *in vitro* menemukan bahwa HDL dan protein strukturalnya, apo A-I, yang diperoleh dari ateroma disfungsional manusia dan sangat teroksidasi oleh *myeloperoxidase* (MPO) yang merupakan suatu enzim peroxidase yang banyak terdapat di dalam granulosit neutrophil, menyebabkan HDL dan Apo A-I kehilangan kemampuan untuk menerima kolesterol dan membentuk konten lipid yang buruk. Keduanya berperilaku sebagai pro molekul inflamasi dan dimulailah proses aterogenesis meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Huang et al, 2014).

E. RASIO PROFIL LIPID

Rasio Profil lipid adalah sebuah perbandingan antara dua jenis lipid yaitu kadar kolesterol LDL terhadap kolesterol HDL (LDL/HDL), kadar trigliserida terhadap kolesterol HDL (TG/HDL) dan kadar kolesterol total terhadap HDL (kolesterol total/HDL). Rasio lipid juga dapat digunakan sebagai prediktor penyakit kardiovaskular. Rasio kolesterol total/HDL

dapat dipertimbangkan sebagai penilaian risiko tambahan, terutama pada pasien berisiko tinggi penyakit kardiovaskular seperti pada pasien dengan penyakit diabetes (Millan, et. Al., 2009).

Menurut *national cholesterol education program* (NCEP) rasio kolesterol total/HDL yang ideal adalah <4,5 untuk laki-laki dan <4 untuk perempuan sedangkan rasio LDL/HDL yang ideal adalah <3,0 untuk laki-laki dan <2,5 untuk perempuan.

F. RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I

Apolipoprotein B (Apo B) adalah komponen utama *low density lipoprotein* (LDL) sedangkan Apolipoprotein AI (Apo AI) merupakan apolipoprotein utama dari high density lipoprotein (HDL). Oleh karena itu, rasio Apo B/Apo-AI mencerminkan keseimbangan kolesterol antara partikel lipoprotein aterogenik dan anti aterogenik (Jung H., 2021).

Rasio apoB/apoA-I merupakan pengukuran dari nilai apo B/nilai apo A-I, yang menjadi penanda risiko kardiovaskular yang akurat. Pasien dengan rasio yang lebih tinggi berarti apoB (LDL) meningkat dan atau apo A-I (HDL) rendah dan dengan demikian meningkatkan risiko terjadinya kardiovaskuler. Dengan menggabungkan kedua penanda tersebut dalam rasio Apo B/Apo A-I dapat memudahkan dalam mendeteksi risiko aterogenik. Nilai cut off Rasio ApoB/ApoA-I untuk menentukan risiko kardiovaskular adalah >0,90 (Kaneva et al., 2015).

G. HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN (HOMA-IR) DENGAN LIPID DAN RASIO APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I

Obesitas merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan penumpukan lemak berlebihan dan menyebabkan inflamasi kronik, sehingga terjadi peningkatan adipokin pro-inflamasi serta asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi oleh adiposit dan adanya inflamasi kronik yang merangsang akumulasi makrofag di jaringan adiposa visceral, dapat menyebabkan resistensi insulin pada obesitas (Rapa Y, 2021).

Resistensi insulin merupakan gangguan penyerapan glukosa pada otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati yang dapat mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun post-pandrial. Resistensi insulin dapat memengaruhi fungsi organ-organ lain, seperti pembuluh darah (menyebabkan vasokonstriksi/hipertensi), otak (peningkatan asupan kalori), pankreas (penurunan massa sel beta), dan tulang (penurunan massa dan kekuatan tulang) (Ye J, 2013). Normalnya, setelah makan sekresi hormon insulin dan penyerapan glukosa akan meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah dapat dipertahankan pada keadaan normal. Namun pada kasus obesitas, tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin (Castro et al, 2014).

Secara patofisiologi, resistensi insulin dan obesitas sentral dapat menyebabkan sindrom metabolik. Penelitian Rahmayani dkk, 2016 pada 66 pasien sindrom metabolik melaporkan hasil bahwa ada korelasi yang

signifikan dari HOMA-IR dengan rasio KT/HDL ($r: 0,244$ $p < 0,05$), ada korelasi antara HOMA IR dengan rasio profil TG/HDL walaupun secara statistik tidak bermakna ($r: 0,120$ $p > 0,05$) dan tidak ada korelasi antara HOMA-IR dan rasio LDL/HDL ($p > 0,05$).

Efek resistensi insulin pada jaringan yang berbeda bergantung pada fungsi fisiologis dan metabolisme jaringan karena kebutuhan metabolisme yang tinggi. Resistensi insulin memiliki efek yang signifikan pada otot rangka, adiposit dan jaringan hati, yang merupakan target utama transportasi glukosa intraseluler serta metabolisme glukosa dan lipid. Otot rangka dan adiposit masing-masing menyumbang sekitar 60-70% dan 10% pengambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin melalui reseptor GLUT. Resistensi insulin menyebabkan gangguan sintesis glikogen dan katabolisme protein pada otot rangka dan menghambat aktivitas lipoprotein lipase dalam adiposit yang menyebabkan peningkatan pelepasan asam lemak bebas dan sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF- α dan leptin. Selain itu, hati menyumbang 30% dari pembuangan glukosa yang distimulasi insulin dan resistensi insulin menyebabkan gangguan keluaran glukosa dan metabolisme asam lemak yang menyebabkan peningkatan kandungan trigliserida dan sekresi VLDL dari hati. (Ormazabal et al, 2018)

Resistensi insulin menyebabkan disfungsi sel endotel dengan menurunkan produksi oksida nitrat dari sel endotelial dan meningkatkan pelepasan faktor prokoagulan yang menyebabkan agregasi trombosit.

Dalam keadaan resisten insulin, jalur PI3K terpengaruh sedangkan jalur MAP kinase utuh, yang menyebabkan efek mitogenik insulin pada sel endotel yang menyebabkan aterosklerosis (Ormazabal et al, 2018). Obesitas sentral terkait dengan resistensi insulin merupakan mekanisme molekuler dimana lemak menyebabkan resistensi insulin, peradangan karena akumulasi lipid, efek penghambatan oksidasi asam lemak pada oksidasi glukosa, dan sekresi adipositokin. Hal tersebut terkait dengan perkembangan resistensi insulin lokal dan sistemik, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa heterogenitas komposisi lemak dan distribusi jaringan adiposa dapat menjadi penting dalam perkembangan resistensi insulin dan gangguan kardiometabolik (Ormazabal et al, 2018).

Jaringan adiposa visceral (VAT) telah terkait erat dengan peningkatan kejadian resistensi insulin, DM tipe 2, dan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih. Kelebihan kalori kronis menyebabkan peningkatan massa lemak visceral akibat hipertrofi adiposit individu dan hiperplasia prekursor adiposit. Ketika adipositas meningkat, adiposit melepaskan faktor kemotaktik seperti *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan (TNF- α), yang memodulasi respon peradangan pada jaringan adiposa. *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) memulai migrasi monosit ke dalam VAT dan mendorong diferensiasinya menjadi makrofag. Makrofag kemudian mengeluarkan TNF- α , TNF- α dalam jumlah besar meningkatkan lipolisis dan mengurangi transporter glukosa yang distimulasi insulin, biosintesis trigliserida, dan penyimpanan adiposit

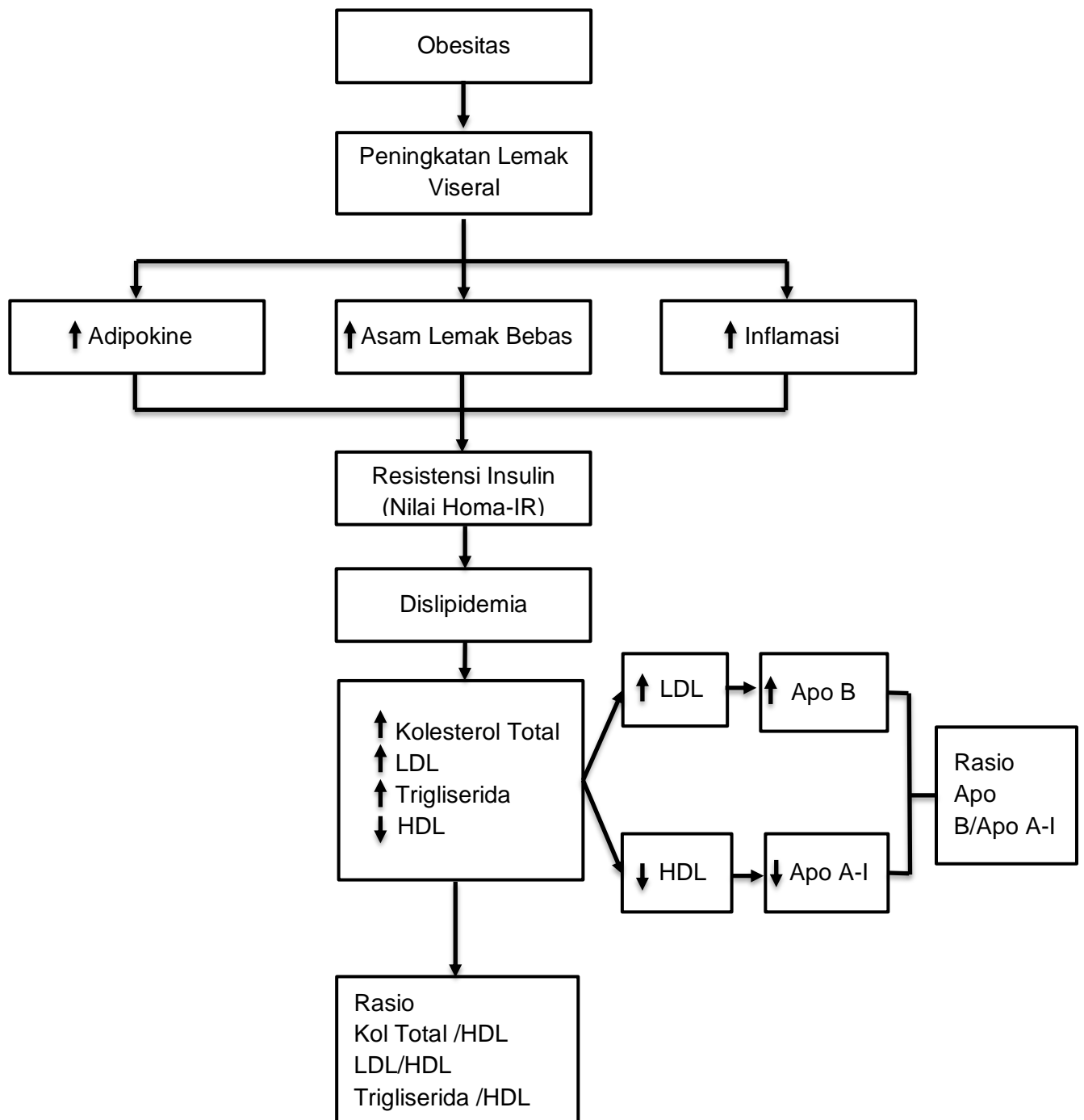
dalam jaringan adiposa visceral, sehingga menghasilkan peningkatan kadar trigliserida yang bersirkulasi . (Ormazabal et al, 2018)

Peristiwa ini dapat mengakibatkan deposisi lipid ektopik dari spesies asam lemak beracun (yaitu, diasilgliserol, ceramide) di jaringan ekstra adiposa seperti pankreas, pembuluh darah ginjal, hati, otot rangka, dan jantung, yang mengarah ke peningkatan jaringan adiposa epikardial (EAT). Dislipidemia yang diinduksi oleh resistensi insulin dan diabetes tipe 2 (dislipidemia diabetik) ditandai dengan tiga serangkai lipid: (1) kadar trigliserida plasma yang tinggi, (2) kadar HDL yang rendah, dan (3) munculnya lipoprotein densitas rendah padat kecil (sdLDL), serta lipemia postprandial yang berlebihan. (Ormazabal et al, 2018)

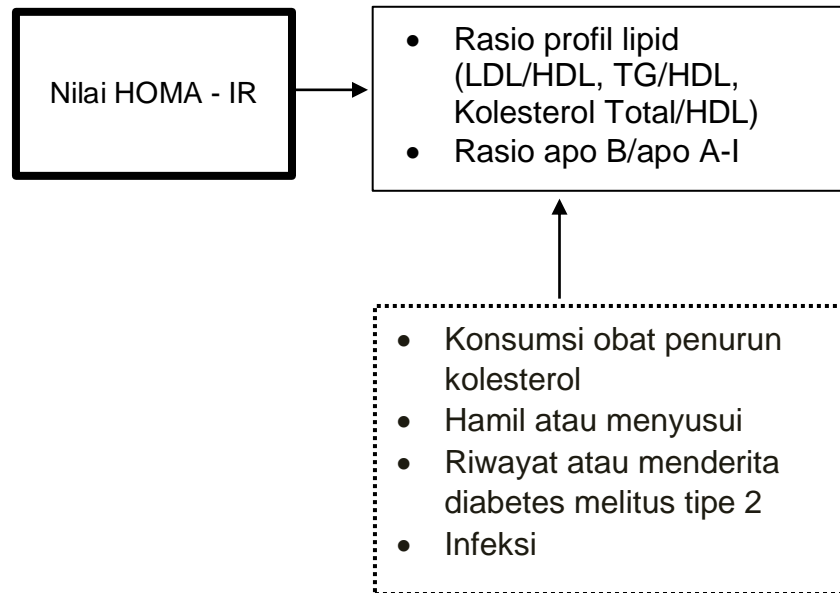
Resistensi insulin dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan metabolisme lemak (dislipidemia) yang mengakibatkan meningkatnya kadar kolesterol LDL dan menurunnya kolesterol HDL. Rasio kolesterol total/HDL dan LDL/HDL dikenal dengan istilah Indeks Castelli. Rasio kolesterol total/HDL dan LDL/HDL adalah indikator risiko vaskular, yang nilai prediktifnya lebih besar dari parameter tunggal kolesterol total, HDL, dan atau LDL saja. Menurut *National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III* rasio kolesterol total/HDL yang ideal adalah $< 4,5$ untuk laki-laki dan < 4 untuk perempuan sedangkan rasio LDL/HDL yang ideal adalah $< 3,0$ untuk laki-laki dan $< 2,5$ untuk perempuan. Penelitian tentang rasio kolesterol total/HDL di Indonesia dilakukan oleh Sagitania D et al., 2018, dimana

ditemukan bahwa rasio kolesterol total/HDL pada diabetes melitus tipe 2 tanpa komplikasi ulkus lebih kecil dibandingkan dengan penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetik. Penelitian Ain QU et al.,2018, menyatakan bahwa rasio trigliserida/HDL dapat digunakan untuk mendeteksi komplikasi hipertensi, diabetes, dan obesitas. Penelitian oleh Aryal M et al.,2010, menyatakan bahwa meningkatnya rasio trigliserida/HDL dan LDL/HDL mengindikasikan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular yang akan datang pada diabetes mellitus tipe 2. Peningkatan rasio trigliserida/kolesterol HDL dapat memprediksi resistensi insulin, ukuran partikel LDL, keberadaan *small dense* LDL dan risiko penyakit jantung (Lestari, et al, 2020). Rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I adalah hasil perbandingan dari kadar apolipoprotein B (protein penyusun LDL) dan apolipoprotein A-I (protein penyusun HDL). Rasio apo B/apo A-I menggambarkan keseimbangan antara kolesterol LDL (aterogenik) dan HDL (antiaterogenik) yang merupakan penanda kuat dalam memprediksi penyakit jantung (Afandi dkk, 2019). Penelitian Afandi dkk, 2019 pada 100 pasien penderita diabetes melitus tipe 2 melaporkan hasil bahwa terdapat korelasi kuat antara rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR ($r=0,610$, $p<0,05$).

H. KERANGKA TEORI



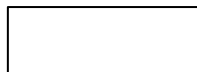
I. KERANGKA KONSEP



Keterangan



: Variabel Bebas



: Variabel Terikat



: Variabel Perancu

J. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat perbedaan dan hubungan antara rasio profil lipid dan rasio apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dengan resistensi insulin pada subjek dewasa non diabetes melitus.