

TESIS

KESESUAIAN ANTARA *HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) DAN TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX (INDEKS TyG)* DALAM MEMPREDIKSI KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK DEWASA MUDA NON DIABETES

Analisis terhadap berbagai indeks pengukuran obesitas

THE SUITABILITY OF HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA IR) AND TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX (TYG INDEX) IN PREDICTING INSULIN RESISTANCE IN NON DIABETIC YOUNG ADULT SUBJECT

Analysis of Various Obesity Measurement Indices

Disusun dan diajukan oleh:

RINA BUDIARTI AWALUDDIN

C015181004



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

2022

**KESESUAIAN ANTARA *HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT*
INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) DAN TRIGLYCERIDE
GLUCOSE INDEX (INDEKS TyG) DALAM MEMPREDIKSI
KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK DEWASA
MUDA NON DIABETES**

Analisis terhadap berbagai indeks pengukuran obesitas

THE SUITABILITY OF HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT INSULIN
RESISTANCE (HOMA IR) AND TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX (TYG
INDEX) IN PREDICTING INSULIN RESISTANCE IN NON DIABETIC
YOUNG ADULT SUBJECT

Analysis of Various Obesity Measurement Indices

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:
RINA BUDIARTI AWALUDDIN
C015181004

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KESESUAIAN ANTARA HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) DAN TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX (INDEKS TyG) DALAM MEMPREDIKSI KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK DEWASA MUDA NON DIABETES
Analisis terhadap berbagai indeks pebgkuran obesitas

THE SUITABILITY OF HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) AND TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX (TyG INDEX) IN PREDICTING INSULIN RESISTANCE IN NON DIABETIC YOUNG ADULT SUBJECT
Analysis of Various Obesity Measurement Indices


Disusun dan diajukan oleh :

RINA BUDIARTI AWALUDDIN

Nomor Pokok : C015181004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 17 Oktober 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



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


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

Ketua Program Studi Spesialis I

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


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


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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rina Budiarti Awaluddin

No. Stambuk : C015181004

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **Kesesuaian Antara *Homeostatis Model Assesment Insulin Resistance (Homa-IR)* dan *Triglyceride Glucose Index (Indeks TyG)* dalam Memprediksi Kejadian Resistensi Insulin pada Subyek Dewasa Muda Non Diabetes: Analisis Terhadap Berbagai Indeks Pengukuran Obesitas** adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan;



Rina Budiarti Awaluddin

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitiandan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

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

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

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

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.
7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
8. Para penguji: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, Ph.D, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM.
9. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH, Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, Dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-GER,** selaku pembimbing tugas referat saya selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para guru dan orang tua kami, tidak

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

11. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS PKT Prima Sangatta, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
12. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Fira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
13. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr.Jimmi, dr.Eci, dr.Restu, dr.Ivo, dr.Uummy, dr.Vandi, dr.Fatma, dr.Fatanah, dr.Yusuf, dr.Adeh, dr.Henny, dr.Erza, dr.Resti, dr.Faizal, dr. Khalif dan dr.Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
14. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada seluruh pasien, terima kasih telah atas seluruh ilmu dan pengalaman yang telah diberikan selama proses pendidikan ini

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya yang sangat

saya sayangi dan cintai: **Awaluddin Roe** dan **Ernawati Rifai**, yang telah memberikan limpahan kasih sayang, nasihat, dukungan serta doanya disetiap langkah saya selama ini sehingga membuat saya bersemangat untuk menyelesaikan pendidikan ini. Terimakasih juga kepada saudara kandung saya yang saya sayangi, **Muh. Ail Akbar Awaluddin, Tri Retno Awaluddin, Sitti Shafira Awaluddin, Nur Aliyah Ramadhani Awaluddin,** dan **Nurul Ilmi Azzahrah** atas doa, motivasi, dan semangat selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Oktober 2022

Rina Budiarti Awaluddin

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS.....	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Obesitas.....	6
1. Definisi dan Klasifikasi	6
2. Epidemiologi	7
3. Patofisiologi.....	8
4. Diagnosis	10
B. Resistensi Insulin Pada Obesitas	13
C. Homeostatis Model Assay Insulin Resistance (HOMA-IR) dan Triglyceride Glucose Index (Indeks TyG).....	16
BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS.....	21
A. Kerangka Teori	21
B. Variabel Penelitian.....	22
C. Hipotesis Penelitian	22

BAB IV. METODE PENELITIAN	23
A. Desain Penelitian	23
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	23
D. Perkiraan Besar Sampel	23
E. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	24
F. Metode Pengumpulan Sampel	24
G. Izin Subyek Penelitian	24
H. Teknik Pemeriksaan.....	25
I. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	26
J. Analisa Data.....	27
K. Alur Penelitian	29
BAB V. HASIL PENELITIAN	30
A. Karakteristik Subyek Penelitian	30
B. Penentuan cut-off Indeks TyG	33
C. Kesesuaian hasil antara HOMA-IR dan Indeks TyG.....	34
D. Kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG terhadap Indeks Pengukuran Obesitas	35
1. Kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG yang diukur berdasarkan Indeks Massa Tubuh	35
2. Kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas yang diukur berdasarkan Lingkar Pinggang.....	36
3. Kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG yang diukur berdasarkan Persentase Lemak Tubuh (BF%)	37
BAB VI. PEMBAHASAN	38
BAB VII. PENUTUP.....	42

A. Ringkasan	42
B. Kesimpulan	42
C. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi IMT pada populasi di Asia.....	11
Tabel 2. Nilai <i>cutoff</i> HOMA-IR dalam literatur.....	18
Tabel 3. Nilai <i>cutoff</i> indeks TyG dalam literatur.....	20
Tabel 4. Karakteristik variabel numerik	31
Tabel 5. Distribusi Subyek Penelitian.....	32
Tabel 6. Indeks TyG dan HOMA-IR berdasarkan Kurva ROC.....	34
Tabel 7. Korelasi antara Indeks TyG dan HOMA-IR.....	35
Tabel 8. Korelasi Indeks TyG dan HOMA-IR berdasarkan Indeks Pengukuran Obesitas.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kurva ROC Indeks TyG.....	33
Gambar 2. Scatter Plot antara HOMA-IR dan Indeks TyG yang diukur berdasarkan Indeks Massa Tubuh.....	35
Gambar 3. Scatter Plot antara HOMA-IR dan Indeks TyG yang diukur berdasarkan Lingkar Pinggang.....	36
Gambar 4. Scatter Plot antara HOMA-IR dan Indeks TyG yang diukur berdasarkan Persentase Lemak Tubuh.....	37

DAFTAR SINGKATAN

RI	: <i>Insulin Resistance</i> / Resistensi Insulin
DM	: Diabetes Mellitus
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LP	: Lingkar Pinggang
BIA	: <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
WHR	: <i>Waist to Height Ratio</i>
DEXA	: <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
HIEC	: <i>Hyperinsulin Eulycemic Glucose Clamp</i>
QUICKI	: <i>Quatitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
FIRI	: <i>Fasting Insulin Resistance Index</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment IR</i>
Indeks TyG	: Indeks <i>Triglyseride Glucose</i>
LPL	: Lipoprotein Lipase
GH	: <i>Growth Hormone</i>
HSL	: Hormon Sensitif Lipase
BF%	: <i>Body Fat Percentage</i> / Persentase Lemak Tubuh
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
GLUT 4	: <i>Glucose Transporter 4</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i> / Asam Lemak Bebas
ECLIA	: <i>Electro-Chemiluminescence Immunoassay</i>

ABSTRAK

Rina Budiarti Awaluddin: Kesesuaian antara *Homeostatis Model Assesment Insulin Resistance* (HOMA-IR) dan *Triglyceride Glucose Index* (Indeks TyG) dalam Memprediksi Kejadian Resistensi Insulin pada Subyek Dewasa Muda Non Diabetes: Analisis Terhadap Berbagai Indeks Pengukuran Obesitas (Dibimbing oleh Andi Makbul Aman and Haerani Rasyid)

Latar Belakang: Obesitas adalah akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa akibat ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi yang dapat memicu kejadian resistensi insulin. Standar baku emas untuk mengukur resistensi insulin hingga saat ini adalah dengan menggunakan teknik HIEC. Namun, tersedia metode yang sederhana dan dapat diandalkan seperti HOMA-IR dan TyG Index. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian hasil antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada berbagai indeks pengukuran obesitas.

Metode: Studi *cross-sectional* ini melibatkan 100 subjek peserta pendidikan dokter spesialis di Makassar - Indonesia, dari Januari-Maret 2021. Obesitas diukur dengan menggunakan IMT, LP, dan BF%. Resistensi insulin diukur dengan menghitung HOMA-IR dan rumus Indeks TyG. Korelasi antara HOMA-IR, Indeks TyG, dan variabel lainnya dianalisis dengan uji korelasi *Spearman*.

Hasil: Dari 100 subjek diperoleh 98 sampel dengan median usia 31 tahun (20-39 tahun). Obesitas yang diukur dengan IMT didapatkan 56 subjek (57,2%), WC 76 subjek (77,6%), dan BF% 91 subjek (92,9%). Cutoff HOMA-IR pada penelitian ini adalah 2,03 dan cutoff indeks TyG adalah 4,33.

Terdapat korelasi yang kuat antara BMI dan HOMA-IR serta WC dan HOMA-IR. Korelasi sedang antara BMI dan Indeks TyG serta WC dan HOMA-IR. Terdapat korelasi yang lemah antara BF% dan HOMA-IR. Sebaliknya, tidak ada korelasi antara BF% dan indeks TyG.

Kesimpulan: Terdapat kesesuaian antara hasil HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas dewasa muda non diabetes yang diukur dengan menggunakan IMT dan WC.

Kata kunci: Obesitas, Resistensi Insulin, Indeks Massa Tubuh, Lingkar Pinggang, Jaringan Lemak

ABSTRACT

Rina Budiarti Awaluddin: The Suitability of Homeostatis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR) and Triglyceride Glucose Index (Tyg Index) in Predicting Insulin Resistance in Non Diabetic Young Adult Subject: Analysis of Various Obesity Measurement Indices (Supervised by Andi Makbul Aman and Haerani Rasyid)

Background: Obesity is excessive fat accumulation in adipose tissue due to an imbalance between energy intake and energy expenditure, where it triggers the incidence of insulin resistance. The gold standard for measuring insulin resistance is using the HIEC technique. However, a simple and reliable methods available such as the HOMA-IR and TyG Index. This study aims to determine the suitability of the results between the HOMA-IR and the TyG index on various obesity measurements indices.

Methods: This cross-sectional study involved 100 medical resident doctor in Makassar - Indonesia, from January-March 2021. Obesity was measured using BMI, WC, and BF%. Insulin resistance was measured by calculating HOMA-IR and TyG index formula. The correlation between HOMA-IR, TyG Index, and other variables were analyzed with the Spearman Correlation Test.

Results: Out of 100 subjects, 98 samples were obtained with median age of 31 years old (20-39 years). Obesity measured with BMI obtained 56 subjects (57.2%), WC 76 subjects (77.6%), and BF% 91 subjects (92.9%). The cutoff of HOMA-IR was 2.03 and the TyG index cutoff was 4.33.

There was a strong correlation between BMI and HOMA-IR, WC and HOMA-IR. Moderate correlation between BMI and TyG index, WC and HOMA-IR. There was a weak correlation between BF% and HOMA-IR. On the contrary, no correlation between BF% and TyG index.

Conclusion: There was a suitability between the results of the HOMA-IR and TyG index in obese non-diabetic young adults, measured by BMI and WC.

Keywords: Obesity, Insulin Resistance, Body Mass Index, Waist Circumference, Adipose Tissue

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obesitas merupakan kondisi multifaktorial dimana terjadi akumulasi berlebih dari lemak.¹ Dalam 20 tahun terakhir, prevalensi obesitas meningkat dengan pesat dan diperkirakan di seluruh dunia ada 1,9 miliar orang yang kelebihan berat badan dimana terdapat 650 juta orang dengan obesitas diantaranya. Obesitas mencetuskan kejadian resistensi insulin (RI) melalui beberapa mekanisme dimana RI merupakan faktor predisposisi untuk penyakit diabetes mellitus (DM), hipertensi, dislipidemia, penyakit jantung koroner dan sindrom metabolik.^{1,2,3}

Terdapat perbedaan distribusi lemak pada individu dengan obesitas. Distribusi lemak abdomen atau disebut juga obesitas android mempunyai resiko kejadian penyakit yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan obesitas ginekoid, dimana lemak terdistribusi secara lebih merata dan ke perifer di seluruh tubuh. Lemak tubuh dapat diperiksa dengan menggunakan beberapa metode dimana masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan, yakni dengan menggunakan rumus indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang (LP), Alat *bioelectric impedance analysis* (BIA), dan *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA).²

Pada obesitas android mempunyai lemak visceral lebih tinggi dibandingkan dengan timbunan lemak subkutan, karena menghasilkan lebih banyak asam lemak, adipokin, dan sitokin proinflamasi, sehingga obesitas yang diukur dengan menggunakan lingkar pinggang dan *waist to hip ratio* (WHR) dapat memprediksi

RI lebih baik jika dibandingkan dengan IMT.⁴ Obesitas yang diukur dengan menggunakan IMT dan lingkaran pinggang, tidak dapat memberikan gambaran massa lemak tubuh secara spesifik. Pemeriksaan lemak tubuh secara akurat dilakukan dengan DEXA, namun pemeriksaan ini mahal dan tidak praktis diterapkan dalam praktek klinik sehari-hari maupun dalam studi populasi. Massa lemak tubuh dapat diperiksa dengan menggunakan Alat *Bioelectric Impedance Analysis* (BIA), dimana pemeriksaan ini bersifat non invasif, relatif murah, serta memungkinkan untuk diterapkan dalam studi populasi.⁵

Resistensi insulin melibatkan penurunan sensitivitas otot dan jaringan adiposa terhadap insulin dan penurunan kemampuan hati untuk menekan produksi glukosa hati. Karena pentingnya resistensi insulin secara klinis, kemampuan untuk mengidentifikasi individu dengan resistensi insulin sebelum berkembangnya penyakit kardiometabolik menjadi sangat penting.⁶ Standar baku emas untuk mengukur resistensi insulin adalah metode kuantifikasi, menggunakan teknik *hyperinsulin euglycemic glucose clamp* (HIEC). Namun, prosedurnya cukup sulit, tidak nyaman, mahal, dan memakan waktu lama untuk dilakukan. Oleh karena itu, dibutuhkan metode/indeks yang sederhana dan andal. Kemudian dikembangkan beberapa metode seperti *Quatitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), *Fasting insulin resistance index* (FIRI), indeks matsuda, indeks gutt, indeks stumvoll, indeks avignon, serta yang paling sering digunakan yaitu *Homeostatis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) dan *Triglyceride Glucose Index* (Indeks TyG) digunakan sebagai metode alternatif untuk mengevaluasi resistensi insulin yang lebih nyaman, sederhana, cepat, dan hemat biaya.^{6,7,8}

Metode pengukuran dengan Indeks TyG melibatkan parameter laboratorium sederhana seperti trigliserida dan glukosa, yang dapat diukur tanpa banyak tenaga atau biaya jika dibandingkan dengan HOMA-IR dimana untuk pemeriksaan insulin puasa masih terbatas pada beberapa laboratorium klinik.⁷ Hipertrigliserida dikaitkan dengan peningkatan asam lemak bebas ke hati, yang pada akhirnya akan meningkatkan produksi glukosa oleh hati. Sehingga dengan parameter sederhana seperti trigliserida dan glukosa dapat memprediksi resistensi insulin dibandingkan marker lainnya. Indeks TyG memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi resistensi insulin.^{4,9,10,11}

Terdapat beberapa penelitian terkait pemeriksaan indeks obesitas dan kesesuaian hasil resistensi insulin dengan menggunakan HOMA-IR dan Indeks TyG. Studi oleh Mohammadabadi dkk di Iran, dari total 61 subyek didapatkan hasil berdasarkan metode HOMA-IR, prevalensi RI yaitu 34% dan dengan menggunakan indeks TyG yaitu 61%, terdapat hubungan yang bermakna antara HOMA-IR dan TyG Index ($r = 0.44$) ($P < 0.001$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa prevalensi RI dengan indeks TyG lebih tinggi dibandingkan dengan metode HOMA-IR.¹⁰ Hal ini sejalan dengan Studi oleh Vasques dkk di Brazil menemukan kesesuaian peningkatan antara HOMA-IR dan indeks TyG terhadap beberapa pengukuran indeks obesitas (IMT, LP, Persentase lemak tubuh).⁹ Studi yang dilakukan oleh Lim J dkk di korea, menemukan peningkatan HOMA-IR sejalan dengan indeks TyG.⁴

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kesesuaian HOMA-IR dan Indeks TyG terhadap berbagai

pengukuran indeks obesitas pada populasi dewasa muda non diabetes di Kota Makassar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah:

1. Apakah terdapat kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas yang ditentukan dengan menggunakan indeks massa tubuh ?
2. Apakah terdapat kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas yang ditentukan dengan menggunakan lingkar pinggang ?
3. Apakah terdapat kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas yang diukur dengan menggunakan persentase lemak tubuh ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui kesesuaian antara HOMA-IR dengan Indeks TyG terhadap berbagai pengukuran indeks obesitas pada populasi dewasa muda non diabetes

2. Tujuan Khusus

- Menilai kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas berdasarkan indeks massa tubuh
- Menilai kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas berdasarkan lingkar pinggang
- Menilai kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas berdasarkan persentase lemak tubuh

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai obesitas yang ditentukan berdasarkan berbagai metode pengukuran pada populasi muda di Kota Makassar.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kejadian resistensi insulin berdasarkan HOMA-IR dan Indeks TyG pada populasi muda di Kota Makassar.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas

1. Definisi dan Klasifikasi

Obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) sehingga dapat mengganggu kesehatan, dimana terjadi peningkatan resiko penyakit kardiovaskular karena kaitannya dengan sindrom metabolik yang terdiri dari resistensi insulin, hiperinsulinemia, intoleransi glukosa/diabetes mellitus, dislipidemia, hiperurisemia, gangguan fibrinolisis, hiperfibrinogenemia dan hipertensi.^{1,12}

Indeks massa tubuh merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur obesitas pada populasi orang dewasa. Adapun menurut klasifikasi WHO dikatakan sebagai obesitas jika didapatkan IMT $> 30 \text{ kg/m}^2$, akan tetapi terdapat perbedaan nilai *cutoff* untuk populasi tertentu khususnya pada asia (Tabel 1)^{1,5}

Berdasarkan lokasi distribusi lemak, obesitas dibagi menjadi dua, yakni tipe android dan tipe ginekoid. Obesitas pertama yaitu tipe android memiliki distribusi lemak tubuh yang berpusat pada abdomen. Obesitas tipe ini biasa terjadi pada pria dan wanita yang sudah menopause. Lemak yang menumpuk pada tipe ini adalah sel lemak besar sehingga lebih mudah terserang penyakit metabolisme seperti DM, penyakit jantung koroner dan stroke. Namun dengan diet dan aktivitas yang tepat,

obesitas tipe ini relatif lebih mudah untuk diterapi. Obesitas yang kedua yaitu tipe ginekoid, dimana obesitas tipe ini distribusi lemak utamanya pada bagian pinggul, paha, dan bokong. Tipe ini dianggap lebih aman dibanding tipe android karena sel lemak yang menumpuk berukuran lebih kecil.^{2,13}

Pada obesitas yang moderat, distribusi lemak regional merupakan indikator yang cukup penting terhadap terjadinya perubahan metabolik utamanya pada obesitas tipe sentral. Lemak daerah abdomen terdiri dari lemak subkutan dan lemak intra-abdominal. Jaringan lemak intraabdominal terdiri dari lemak visceral atau intraperitoneal yang terutama terdiri dari lemak omental dan mesenterial serta massa lemak retroperitoneal. Lemak subkutan dan lemak visceral mempunyai korelasi kuat dengan resistensi insulin. Vena porta merupakan saluran pembuluh darah tunggal bagi jaringan adiposa dan berhubungan langsung dengan hati. Mobilisasi asam lemak bebas akan lebih cepat dari daerah visceral dibandingkan dengan lemak daerah subkutan. Aktivitas lipolitik yang lebih besar dari lemak visceral, baik pada obes maupun non obes merupakan kontributor terbesar asam lemak bebas dalam sirkulasi.^{1,5}

2. Epidemiologi

Prevalensi obesitas berhubungan dengan urbanisasi dan mudahnya mendapatkan makanan serta banyaknya jumlah makanan yang tersedia. Urbanisasi dan perubahan status ekonomi yang terjadi di negara berkembang berdampak pada peningkatan prevalensi obesitas termasuk di Indonesia.¹

Obesitas ditemukan pada orang dewasa, remaja dan anak-anak. Lebih dari 1,9 miliar orang dewasa yang *overweight* dan lebih dari 650 juta orang dewasa

didunia mengalami obesitas, dimana 39% *overweight* dan 13% obes pada populasi dewasa usia >18 tahun. ³ Di Indonesia, berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), menunjukkan peningkatan prevalensi obesitas pada penduduk berusia >18 tahun dari 14,8% (2013) menjadi 21,8% (2018). Terjadi pula peningkatan prevalensi obesitas sentral pada populasi usia > 15 tahun dimana dari 26,6% (2013) meningkat menjadi 31% (2018). Riskesdas tahun 2018 juga menunjukkan disparitas prevalensi obesitas dari nilai prevalensi nasional pada beberapa provinsi di Indonesia, dimana provinsi Sulawesi utara merupakan daerah dengan prevalensi tertinggi (30,2%).¹⁴ Peningkatan obesitas akan berdampak pada terjadinya peningkatan pembiayaan kesehatan. ¹²

3. Patofisiologi

Jaringan lemak merupakan depot penyimpanan energi yang paling besar bagi mamalia dimana tugas utamanya adalah untuk menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respon terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respon terhadap kekurangan energi. ¹

Akumulasi lemak ditentukan oleh keseimbangan antara sintesis lemak (lipogenesis) dan pemecahan lemak (lipolisis-oksidasi asam lemak). Disamping kedua faktor tersebut, faktor lain yang juga berpengaruh adalah gender.¹

Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Asam lemak dalam bentuk trigliserida dan asam lemak yang terikat pada albumin didapat dari asupan makanan atau sintesis

lemak di hati. Trigliserida yang dibentuk dari kilomikron atau lipoprotein akan dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang dibentuk oleh adiposit dan disekresi ke dalam sel endotel yang berdekatan dengannya. Aktivasi LPL dilakukan oleh apoprotein C-II yang dikandung oleh kilomikron dan lipoprotein (VLDL). Kemudian asam lemak bebas akan diambil oleh sel adiposit sesuai dengan derajat konsentrasinya oleh suatu protein transport transmembrane. Bila asam lemak bebas sudah masuk ke dalam adiposit maka akan membentuk *pool* asam lemak. *Pool* ini akan mengandung asam lemak yang berasal baik dari yang masuk maupun yang keluar.¹

Terdapat beberapa hormon yang mempengaruhi proses lipogenesis seperti insulin, hormon pertumbuhan (*growth hormone*/GH), dan leptin. Insulin menstimulasi lipogenesis dengan cara meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan adiposa melalui transporter glukosa menuju membran plasma. Sedangkan GH menurunkan lipogenesis di jaringan adiposa dengan cara menurunkan sensitivitas insulin sehingga terjadi *down regulation* ekspresi enzim sintesis asam lemak di jaringan adiposa, serta memfosforilasi factor transkripsi Stat5a dan 5b sehingga terjadi penurunan akumulasi lemak di jaringan adiposa. Leptin membatasi penyimpanan lemak tidak hanya dengan mengurangi asupan makanan, tetapi juga dengan mempengaruhi jalur metabolic yang spesifik di adiposa. Leptin merangsang pengeluaran gliserol dari adiposa dengan mesntimulasi oksidasi asam lemak dan menghambat lipogenesis.¹

Lipolisis merupakan suatu proses dimana terjadi dekomposisi kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan adiposa. Hormone sensitive lipase (HSL) akan

menyebabkan terjadinya hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak yang dihasilkan akan masuk ke dalam pool asam lemak, dimana akan terjadi proses re-esterifikasi, beta oksidasi atau asam lemak tersebut akan dilepas masuk ke dalam sirkulasi darah untuk menjadi substrat bagi otot skelet, otot jantung, dan hati. Asam lemak akan dibentuk menjadi ATP melalui proses beta oksidasi dan asam lemak akan dibawa keluar jaringan lemak melalui sirkulasi darah untuk kemudian menjadi sumber energi bagi jaringan yang membutuhkan.¹

4. Diagnosis

4.1. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Pengukuran lemak tubuh secara langsung sangat sulit dilakukan dan sebagian pengukur pengganti dipakai rumus IMT dengan berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (m^2) untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Hubungan antara lemak tubuh dan IMT ditentukan oleh bentuk tubuh dan proporsi tubuh, sehingga demikian IMT dapat memberikan gambaran yang tidak sesuai mengenai keadaan obesitas karena variasi *lean body mass*. Dari pernyataan diatas, maka menggunakan IMT saja tidak cukup untuk dijadikan acuan obesitas bagi usia lanjut. IMT didesain untuk mengukur dan membandingkan tingkat kekurusan dan kegemukan suatu populasi, bukan jumlah lemak yang berlebih ataupun kurang pada individu. Walaupun $IMT < 25 \text{ kg/m}^2$, obesitas sentral dapat saja terjadi, sehingga penyesuaian IMT pada keadaan obesitas sentral perlu diperhatikan.¹

Tabel 1. Klasifikasi IMT pada populasi di Asia⁵

Klasifikasi	BMI (kg/m ²)	Resiko Komorbid
<i>Underweight</i>	< 18,5	Rendah (meningkat akibat masalah klinis lainnya)
Normal	18,5 – 22,9	Sedang
<i>Overweight</i>	≥ 23	
Resiko Obese	23-24,9	Meningkat
Obese I	25-29,9	Sedang
Obese II	≥ 30	Berat

4.2.Lingkar Pinggang (LP)

Lingkar pinggang adalah pengukuran yang mudah dan sederhana yang tidak terkait dengan tinggi badan, berkorelasi erat dengan IMT dan WHR dan merupakan indeks perkiraan massa lemak intra-abdominal dan total lemak tubuh. Metode ini diukur di pinggang (antara tulang rusuk terendah dan tulang pinggul bagian atas), umbilikus (pusar), atau di titik tersempit dari bagian tengah. ²

Pria mempunyai akumulasi total lemak lemak perut dua kali daripada yang umumnya ditemukan pada wanita pramenopause. Oleh karena itu, metode lain, selain pengukuran BMI, akan bermanfaat dalam mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi. untuk penyakit yang berhubungan dengan obesitas karena penumpukan lemak perut.^{1,2}

Batasan nilai *cutoff* yang paling umum digunakan di kalangan Kaukasia untuk lingkar pinggang adalah 102 cm untuk pria dan 88 cm untuk wanita. Berdasarkan rekomendasi WHO dan IDF, batas WC untuk orang Asia disarankan

90 cm untuk pria dan 80 cm untuk wanita, yang berbeda dengan kelompok etnis lain, seperti orang Eropa. ^{1,2,5,13}

4.3. *Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)*

Komposisi lemak tubuh yang tercermin dari persentase lemak tubuh (BF%) merupakan salah satu komponen penting dalam evaluasi risiko penyakit, terutama mengenai pengaruh kelebihan lemak tubuh dan distribusinya terhadap timbulnya penyakit kronis tidak menular. Kandungan lemak tubuh adalah komponen tubuh yang paling bervariasi antara individu dengan jenis kelamin, tinggi dan berat badan yang sama, membuat pengukuran yang akurat menjadi sulit. ¹⁵

Alat BIA mengirimkan arus listrik yang kecil, tidak terlihat, dan aman ke seluruh tubuh, untuk mengukur resistensi. Arus menghadapi lebih banyak perlawanan saat melewati lemak tubuh daripada melewati massa tubuh tanpa lemak dan air. Setelah mengidentifikasi level resistensi terhadap arus listrik, massa lemak dan massa tubuh tanpa lemak dapat dihitung dari perbedaan konduktivitas. Jaringan tanpa lemak mengandung banyak air dan elektrolit dan merupakan konduktor arus listrik yang baik. Sebaliknya jaringan lemak bersifat anhidrat dan konduktor yang buruk, oleh karena itu, semakin besar jaringan lemak, semakin tinggi resistensi terhadap arus listrik dan semakin tinggi adipositasnya. ^{2,5,15}

Karena perkiraan BIA dipengaruhi oleh perubahan kadar air, tingkat hidrasi dan sirkulasi darah diketahui berpengaruh. Adapun nilai referensi yang digunakan untuk persentase lemak tubuh untuk obesitas menurut WHO adalah >25% untuk laki-laki dan > 35% untuk perempuan. ^{16,17}

B. Resistensi Insulin Pada Obesitas

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel beta kelenjar pankreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta, insulin disintesis dan kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah.¹⁸

Sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin pada retikulum endoplasma sel beta. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin yang kemudian dihimpun dalam gelembung dalam sel tersebut. Kemudian sekali lagi dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan *C-peptide* yang keduanya sudah siap untuk disekresikan secara bersamaan melalui membran sel.^{18,19}

Insulin menurunkan glukosa darah dengan cara menginduksi pengambilan glukosa di jaringan seperti otot rangka, lemak, dan jantung. Insulin juga menghambat produksi glukosa di hati, ginjal, dan usus kecil untuk mengontrol glukosa darah. Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan reseptor insulin (*Insulin Receptor Substrate = IRS*) yang terdapat pada membran sel. Ikatan antara insulin dan reseptor akan meningkatkan kuantitas dari *Glucose Transporter 4* (GLUT 4) dan selanjutnya akan mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT 4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstrasel ke intrasel untuk selanjutnya dimetabolisme oleh tubuh. Untuk mendapatkan proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi insulin yang normal,

dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Resistensi insulin terjadi ketika hilangnya respons jaringan yang sensitif terhadap insulin.^{18,19}

Peningkatan kadar glukosa darah, lebih ditentukan oleh peningkatan produksi glukosa secara endogen yang berasal dari proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di jaringan hepar. Kedua proses tersebut berlangsung secara normal pada orang sehat karena dikontrol oleh hormon insulin. Manakala jaringan (hepar) resistensi terhadap insulin, maka efek inhibisi hormone tersebut terhadap mekanisme produksi glukosa endogen secara berlebihan menjadi tidak optimal. Semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan gluconeogenesis dan semakin tinggi tingkat produksi glukosa dari hepar.¹⁸

Pada obesitas, terjadi peradangan kronis dan derajat rendah yang terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit kronis, seperti diabetes tipe 2, hipertensi, aterosklerosis, perlemakan hati, kanker, asma, dan *sleep apneu*. Beberapa perubahan berkontribusi pada permulaan peradangan kronis, seperti stres retikulum endoplasma, pengurangan adiponektin, peningkatan leptin, kematian adiposit, infiltrasi makrofag dan lipolisis. Hipoksia jaringan adiposa secara langsung atau tidak langsung menyebabkan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1 dan PAI-1 dalam lemak.¹⁸⁻²⁰

Peradangan adalah proses fisiologis yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel darah putih atau peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi atau jaringan. Peradangan terkait obesitas dimulai di jaringan adiposa dan hati dengan peningkatan infiltrasi makrofag dan ekspresi sitokin proinflamasi. Sitokin

pro-inflamasi memasuki aliran darah untuk menyebabkan peradangan sistemik. Pada obesitas, peradangan memiliki efek menguntungkan dan merugikan. Aktivitas molekul pensinyalan di jalur inflamasi seperti I κ B α kinase β (IKK β) dan c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) diaktifkan pada obesitas oleh TNF- α , asam lemak bebas, diagliserida, *ceramide*, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan hipoksia.¹⁸⁻²⁰

Peradangan menghambat aktivitas pensinyalan insulin pada adiposit dan hepatosit melalui beberapa mekanisme. Yang pertama adalah TNF- α menghambat IRS-1 dan reseptor p55 insulin di jalur pensinyalan insulin. IRS-1 menerima sinyal dari reseptor insulin di jalur pensinyalan insulin. Yang kedua adalah penghambatan fungsi PPAR γ . PPAR γ adalah reseptor inti yang menggerakkan sintesis lipid dan penyimpanan lemak dalam sel. Hal tersebut menginduksi ekspresi enzim atau protein dalam lipogenesis atau penyimpanan melalui aktivasi transkripsi. Pengurangan aktivitas PPAR γ berkontribusi pada resistensi insulin. Yang ketiga adalah meningkatkan asam lemak bebas plasma (FFA) melalui stimulasi lipolisis dan memblokir sintesis trigliserida.¹⁹⁻²¹

Hiperinsulinemia berasal dari produksi berlebih atau penurunan pembersihan insulin pada obesitas. Keseimbangan tingkat produksi insulin dan tingkat pembersihan insulin menentukan tingkat insulin plasma. Pada obesitas, fungsi sel β ditingkatkan dan jumlah sel meningkat di pulau pankreas selama penambahan berat badan. Perubahan ini terkait dengan stimulasi sel β oleh asam lemak / glukosa. Resistensi leptin pada sel β dapat menyebabkan produksi insulin yang berlebihan oleh sel β . Leptin menghambat produksi insulin dalam sel β .

Mekanismenya adalah penghambatan fungsi IRS-1/2 setelah aktivasi *loop* umpan balik negatif di jalur pensinyalan insulin.¹⁹⁻²¹

Produksi glukosa merupakan fungsi utama hati dalam pemeliharaan homeostasis glukosa darah dalam kondisi puasa. Kegagalan fungsi ini berkontribusi pada hipoglikemia. Produksi glukosa oleh hati dihambat oleh insulin dalam kondisi makan. Ketika terjadi resistensi insulin, hati akan terus memproduksi glukosa dalam kondisi makan dan puasa yang menyebabkan hiperglikemia.¹⁸⁻²⁰

C. *Homeostatis Model Assay Insulin Resistance (HOMA-IR) dan Triglyceride Glucose Index (Indeks TyG)*

Identifikasi resistensi insulin secara dini merupakan hal yang penting dilakukan sebelum timbulnya penyakit kardiometabolik. Terdapat berbagai metode untuk menilai resistensi insulin, dimana sebagian besar metode yang digunakan sulit diterapkan dalam praktik klinis. Teknik HIEC sampai saat ini masih menjadi standar baku emas dalam pengukuran resistensi insulin. Teknik ini sulit untuk dilakukan karena prosedurnya yang berbelit, dimana dilakukan pemberian insulin secara intravena, pengambilan sampel darah tiap 3 jam serta pemberian infus glukosa secara kontinu.^{7,8,22}

Metode HOMA-IR pertama kali dikembangkan pada tahun 1985 oleh Matthews dkk yang digunakan untuk mengukur resistensi insulin dan fungsi sel beta dari konsentrasi glukosa basal (puasa) dan insulin (atau C-peptida). Kadar insulin bergantung pada efek sel β pankreas terhadap konsentrasi glukosa, sedangkan konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa yang dimediasi insulin melalui hati. Dengan demikian, kekurangan fungsi sel β akan menyebabkan respon

yang berkurang dari sel β terhadap sekresi insulin yang distimulasi glukosa. Demikian pula, resistensi insulin tercermin dari berkurangnya efek supresi insulin pada produksi glukosa hati. Model HOMA telah terbukti menjadi alat klinis dan epidemiologi yang kuat untuk menilai resistensi insulin.⁸

Meskipun resistensi insulin dengan HOMA-IR biasanya didefinisikan sebagai nilai yang lebih besar dari nilai persentil ke-75 untuk subyek non-diabetes menurut WHO, nilai batas cutoff yang dilaporkan dalam literatur sangat bervariasi.²³

Tabel 2. Nilai *cut-off* HOMA-IR dalam literatur²³

Lokasi dan Tahun	Karakteristik Populasi	Nilai Batas	Kriteria
Swedia, 2000	Populasi sehat	2,0	Persentil ke-75
Perancis, 2002	Usia: 35–64 tahun, populasi sehat	3,8	Persentil ke-75
Kaukasus, 2006	Populasi <i>rural</i> , non diabetes	2,29	Persentil ke-75
Brazil, 2006	Usia: 40±12 tahun, IMT: 34±10 kg/m ²	2,77	Persentil ke-90
Amerika Serikat, 2008	Usia ≥ 20 tahun, IMT dan GDP normal	2,73	Persentil ke-66
Iran, 2010	Dewasa, usia 25–64 tahun	3,875	Kurva ROC
Iran, 2011	Wanita usia reproduktif	2,63	Persentil ke-95
Jepang, 2012	Subyek non diabetes	1,7	Kurva ROC
Cina, 2013	Usia: 6–18 tahun (anak dan remaja) Subyek non diabetes di bangsal	3,0	Persentil ke-95
Portugis, 2014	Kardiologi, IMT < 25 kg/m ² , GDP < 100 mg/dL	2,33	Persentil ke-90

Keterangan :

IMT = Indeks Massa Tubuh (kg/m²)

GDP = Glukosa Darah Puasa (mg/dL)

ROC = *Receiver Operating Characteristic*

Metode HOMA-IR telah diamati memiliki hubungan linier dengan teknik HIEC dan estimasi model minimal dari sensitivitas / resistensi insulin dalam berbagai penelitian pada populasi yang berbeda.⁸

Pemeriksaan insulin masih belum tersedia di banyak laboratorium dan masih memerlukan standardisasi. Akibatnya, beberapa penelitian telah mengeksplorasi metode yang dapat dengan mudah memprediksi resistensi insulin. Kemudian dilakukan penelitian dengan menggunakan Indeks TyG, yakni produk trigliserida dan glukosa puasa, untuk mengidentifikasi resistensi insulin.⁴

Indeks TyG dihitung dengan rumus hasil triglyserida (mg/dl) dikalikan dengan glukosa puasa dibagi 2. Indeks TyG sangat mirip dengan teknik HIEC dalam menilai sensitivitas insulin, sehingga dapat berguna untuk mengenali resistensi insulin di antara subyek dengan berbagai tingkat toleransi glukosa dan berat badan. Selain sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi, keuntungan utama indeks TyG adalah biaya lebih murah, dan pengukuran kadar glukosa dan trigliserida tersedia di semua laboratorium klinis. Hasil koefisien korelasi TyG (0.681) dan HOMA-IR (0.765) adalah serupa, dimana hal tersebut mendukung bahwa indeks TyG dapat digunakan untuk mendeteksi resistensi insulin.^{7,24,25}

Resistensi insulin yang dinilai dengan indeks TyG mempunyai Batasan nilai *cutoff* pada beberapa literatur dengan sensitifitas dan spesitifitas yang bervariasi

jika dibandingkan dengan teknik HOMA-IR ataupun HIEC. Dimana pada dua penelitian di Indonesia, di Yogyakarta mendapatkan *cut-off* optimum indeks TyG adalah 4,76 dengan sensitifitas 43% dan spesifisitas diagnostik yang tinggi, yaitu 85%. Sedangkan penelitian di Makassar oleh Wongsari mendapatkan *cut-off* indeks TyG adalah 4,535 dengan sensitifitas 76% dan spesifisitas 51%, serta terdapat korelasi positif antara HOMA-IR dengan indeks TyG, yaitu semakin tinggi HOMA-IR maka semakin tinggi pula indeks TyG ($p < 0,001$) dengan kekuatan korelasi lemah ($r = 0,303$).²⁶

Tabel 3. Nilai *cut-off* Indeks TyG dalam literatur²⁷

Studi penelitian	Referensi	<i>Cutoff</i> Indeks TyG	Sensitivitas (%)	Spesifitas (%)
Guerrero-Romero	HOMA-IR	Laki-Laki 4,68 Perempuan 4,55	90,9	99,7
Simental-Mendia	HOMA-IR	4,65	84	45
Mazidi	HOMA-IR	4,78	75,9	71,9
Dorota-Lojko	HOMA-IR	4,69	73,8	75,6
Salazar	HOMA 2IR	4,49	82,6	82,1
Guerrero-Romero	HIEC	Laki-Laki 4,68 Perempuan 4,55	Laki-Laki 67 Perempuan 68	Laki-Laki 72 Perempuan 66
Qu	HIEC	4,55	67	72
Almeda-Valdes	HIEC	4,43	85,7	32,5

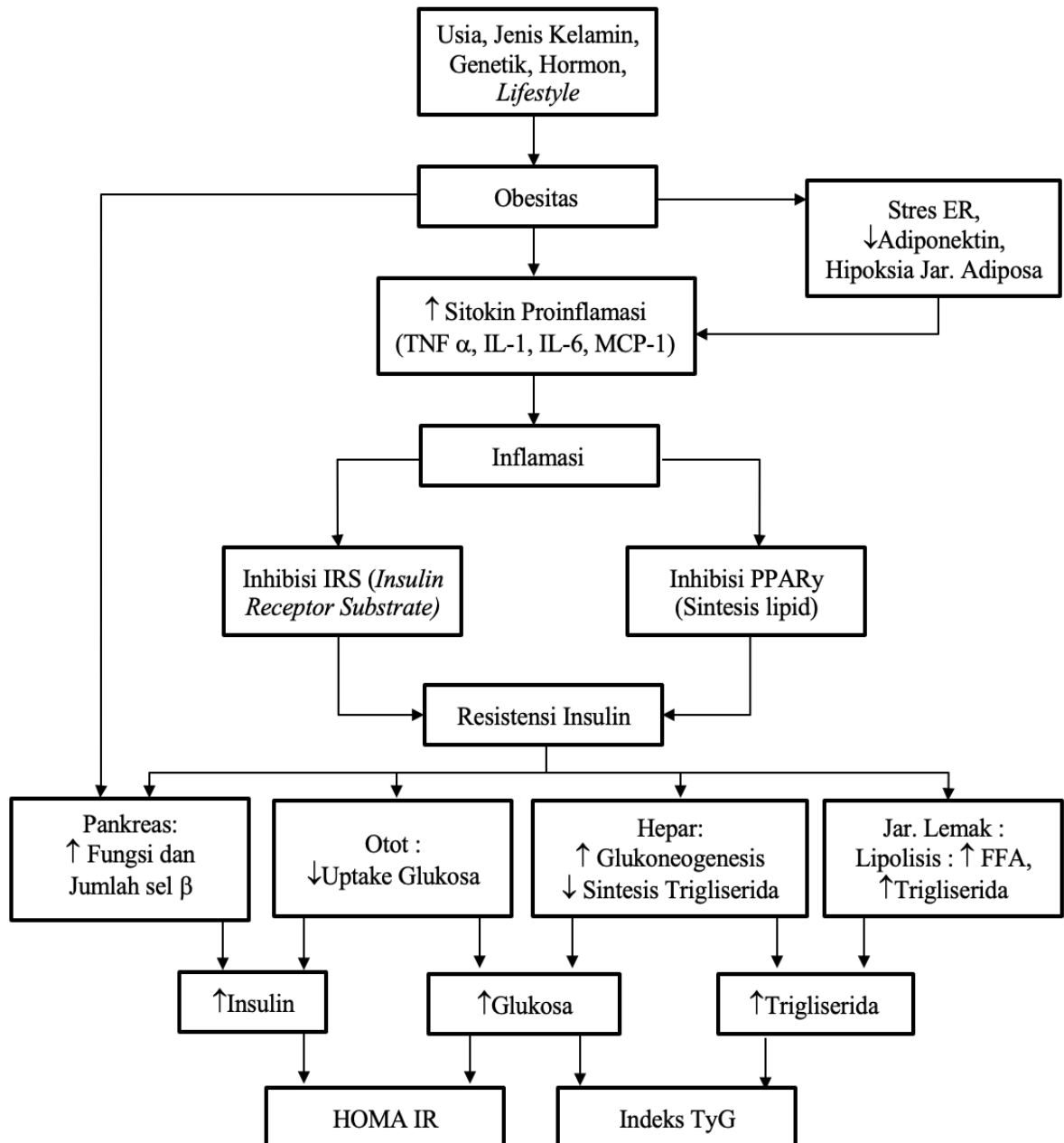
Sebuah studi di Iran oleh Mohammadabadi dkk, mendapatkan hasil prevalensi resistensi insulin dengan HOMA-IR adalah 34% dan dengan menggunakan Indeks TyG adalah 61%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian di Meksiko dengan 99 subyek oleh Fernando dkk dimana terdapat hubungan yang signifikan antara HOMA-IR dan TyG Index ($r = 0.44$) ($P < 0.001$). Kemudian ditemukan pula bahwa indikator ini memiliki sensitivitas yang tinggi (96,5%) dan spesifisitas (85,0%) dibandingkan dengan HIEC.^{10,24,25}

Sebuah penelitian oleh di Taiwan oleh Cheng dkk, mendapatkan hasil obesitas yang diukur dengan IMT mempunyai indeks TyG yang berkorelasi positif dengan HOMA-IR menggunakan kurva ROC dengan AUC 0,801, yang lebih baik dibandingkan lingkaran pinggang (AUC 0,772).²⁸ Hal ini sejalan dengan studi *cross-sectional* pada 82 pasien Brazil oleh Vasques dkk, menunjukkan terdapat korelasi yang kuat antara indeks TyG dan IMT ($r = 0,47$), insulin puasa ($r = 0,57$) dan lingkaran pinggang ($r = 0,52$).⁹

BAB III

KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS

A. Kerangka Teori



B. Variabel Penelitian

Variabel bebas : Obesitas
Variabel tergantung : Resistensi Insulin
Variabel yang diteliti : HOMA-IR dan Indeks TyG

C. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas berdasarkan indeks massa tubuh.
2. Terdapat kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas berdasarkan lingkaran pinggang.
3. Terdapat kesesuaian antara HOMA-IR dan Indeks TyG pada obesitas berdasarkan persentase lemak tubuh.