

TESIS

PERBANDINGAN KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA DEWASA MUDA YANG MENGALAMI SINDROM METABOLIK BERDASARKAN KRITERIA NCEP-ATP III DAN KRITERIA IDF

COMPARISON INSULIN RESISTANCE INCIDENCE IN YOUNG ADULT
WITH METABOLIC SYNDROME BASED ON NCEP-ATP III CRITERIA
AND IDF CRITERIA

Disusun dan Diajukan oleh :

GETSA PAMINTURAN SAMBO

C015182010

j



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

2023

**PERBANDINGAN KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA DEWASA
MUDA YANG MENGALAMI SINDROM METABOLIK
BERDASARKAN KRITERIA NCEP-ATP III DAN KRITERIA IDF
COMPARISSON INSULIN RESISTANCE INCIDENCE IN YOUNG ADULT
WITH METABOLIC SYNDROME BASED ON NCEP-ATP III CRITERIA
AND IDF CRITERIA**

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :
**GETSA PAMINTURAN SAMBO
C015182010**

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

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA DEWASA MUDA YANG MENGALAMI SINDROM METABOLIK BERDASARKAN KRITERIA NCEP – ATP III DAN KRITERIA ADF

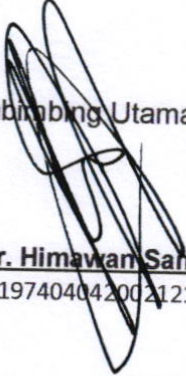
COMPARISON INSULIN RESISTANCE INCIDENCE IN YOUNG ADULT WITH METABOLIC SYNDROME BASED ON NCEP – ATP III CRITERIA AND IDF CRITERIA

Disusun dan diajukan oleh :
GETSA PAMINTURAN SAMBO

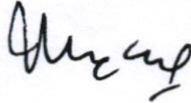
Nomor Pokok : C015182010

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 25 Oktober 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama



Dr. dr. Himawan Sanusi, SpPD, K-EMD
NIP : 197404042002121007

Ketua Program Studi Spesialis 1

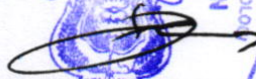

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001

Menyetujui

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH
NIP: 195103181978031001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Getsa Paminturan Sambo

NIM : C015182010

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “ Perbandingan Kejadian Resistensi Insulin pada Dewasa Muda dengan Sindrom Metabolik Berdasarkan Kriteria NCEP-ATP III dan Kriteria IDF” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 25 Oktober 2023

Yang menyatakan



Dr. Getsa Paminturan Sambo

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A**, selaku mantan Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.ED**, selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus pembimbing akademik saya. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, membimbing, mengarahkan, mengayomi, serta membantu dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**, selaku Guru Besar kami, mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji karya akhir dan pembimbing refrat saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya baik referat, paper nasional, maupun karya akhir ini. Terima kasih telah menjadi guru yang senantiasa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya, dan juga terima kasih telah menjadi sosok orang tua yang selalu memberikan nasihat dan motivasi positif.

6. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus pembimbing laporan kasus saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi, menjadi contoh yang baik, dan bersedia membantu penyelesaian dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P**, Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, dan **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan banyak arahan, motivasi, bimbingan, curahan ilmu, sehingga saya dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.

8. **Dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas bimbingan dan

arahannya selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

9. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD**, selaku pembimbing karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya akhir ini. Terima kasih atas koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat untuk penyempurnaan karya akhir ini.
10. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R**, selaku penguji karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, melimpahkan ilmu pengetahuan serta kebaikan yang saya terima selama menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat untuk penyempurnaan karya akhir ini.
11. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)**, selaku penguji karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, melimpahkan ilmu pengetahuan serta kebaikan yang saya terima selama menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat untuk penyempurnaan karya akhir ini.
12. **Dr. Arifin Seweng, MPH**, selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaannya dalam membimbing, memberikan koreksi dan arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
13. **Dr. dr. Muhammad Luthfi, Sp.PD, K-GEH** selaku pembimbing refrat saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, melimpahkan ilmu pengetahuan serta kebaikan yang saya terima selama menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

14. **Dr. Nasrum Machmud, Sp.PD, K-GH, Dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH, Dr. Herni Basir, Sp.PD, Dr Taufik Ramadhan Biya, Sp.PD.** Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, melimpahkan ilmu serta memotivasi saya selama menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
15. **Seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar** di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa turut membimbing, mencurahkan ilmu yang bermanfaat, serta banyak membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak awal semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Ibu Yayuk, Pak Hari, Pak Razak, dan Kak Asmi**, terima kasih atas bantuannya selama ini.
16. **Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RS UNHAS, Direktur RS Ibnu Sina, Direktur RS Islam Faisal, Direktur RS Akademis Jaury Jusuf Putra beserta Staf Paramedis, dan Staf Lainnya**, tempat saya menimba ilmu dan pengalaman. Terima kasih atas bantuan dan kerja samanya.
- Kepada **Seluruh Pasien** yang telah menjadi “guru” buat saya, terima kasih atas ilmu dan pengalamannya.
17. **Teman Seperjuangan, Angkatan Januari 2019** : dr. Achwana, dr. Novalia, dr. A.Purnamasari, dr. Janur, dr. Florean, dr. Irfhana, dr. Nur Eviriani, dr. Ramdhan, dr. Takwin, dr. Juslan, dan dr.Yusuf Haz. Terima kasih telah menjadi sahabat sekaligus saudara, yang senantiasa saling membantu, saling mendukung, dan saling mendoakan.

18. **Teman Seperjuangan, Ujian BOARD 47** : dr. Army, dr. Vandi, dr. Khalif, dr. Yusuf, dr. Faizal, dr. Jimmi, dr. Novalia, dr. Janur, dr. Nur Eviriani, dr. Achwana, dr. Takwin, dr. Marchel, dan dr. Inosensius.

Terima kasih atas segala bentuk kerjasama, doa, dan motivasi yang diberikan selama persiapan ujian hingga kelulusan.

19. **Kelompok Penelitian GH dan EMD** : dr. Laily, dr. Sarning, dr. Roghaya, dr. Andika Sulaiman, dr. Rina, dr. Jumiati, dr. Henny, dr. Restu, dr. Ramdhan, dr. Florean, dr. Achwana, dr. Nur Eviriani, dr. Winnie, dan dr. Iin. Terima kasih atas kebersamaan dan kerjasamanya dalam menyelesaikan penelitian berkelompok ini.

20. **Teman Sejawat Para Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**. Terima kasih atas bantuan, dan kerja samanya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Pada kesempatan ini, tidak lupa pula saya ingin mengucapkan rasa cinta, hormat, dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada ayah dan ibu saya: **Dr. Agus P. Sambo, Sp.PD, K-EMD** dan **Adolfin Palisuan**, orang tua saya: **Alm. Lukman Nul Hakim, SH.** dan **Ernie Andriani**, Saudara saya: **drg. Milka Sambo, M.DSc, SpKGA dan Kompol Kaiser Reman Sambo, SIK, MH** serta seluruh **keluarga besar** saya. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang dan dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih.

Terima kasih juga kepada istri tercinta, **Febriana Fajarwati, SE** dan anak saya, **William Padatuan Sambo** yang senantiasa berdiri di samping untuk menemani di setiap langkah perjuangan saya, dan berdiri di belakang untuk selalu mendorong saya dengan doa dan *support*. Terima kasih atas kesabaran dan keikhlasan selama beberapa tahun, agar saya dapat menempuh pendidikan sampai selesai.

Terima kasih kepada para sahabat, kerabat, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama proses pendidikan.

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, 25 Oktober 2023



Dr. Getsa Paminturan Sambo

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.4.1 Manfaat Akademik	2
1.4.2 Manfaat Klinis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Definisi.....	4
2.2 Patofisiologi Resistensi Insulin.....	5
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN	9
3.1 Kerangka Teori	9
3.2 Kerangka Konsep.....	9
BAB IV METODE PENELITIAN.....	10
4.1 Desain Penelitian	10
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	10
4.3 Populasi penelitian.....	10

4.4 Jumlah Sampel Penelitian	11
4.5 Metode Pengumpulan Sampel	11
4.6 Prosedur Penelitian	11
4.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	12
4.8 Analisa Data.....	15
4.9 Etik Penelitian.....	15
4.10 Alur Penelitian	16
BAB V HASIL PENELITIAN.....	17
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	17
5.2 Proporsi Kejadian Resistensi Insulin dan Sindrom Metabolik Pada Subjek Dewasa Muda Non-Diabetes	18
5.3 Analisis Perbandingan kejadian Resistensi Insulin pada Dewasa Muda dengan Sindrom Metabolik berdasarkan Kriteria NCEP-ATP III dan Kriteria IDF	19
BAB VI PEMBAHASAN	21
6.1 Perbandingan kejadian Resistensi Insulin pada dewasa muda dengan Sindrom Metabolik berdasarkan Kriteria NCEP-ATP III dan Kriteria IDF	21
6.2 Faktor yang mempengaruhi kejadian Resistensi Insulin pada Dewasa Muda dengan Sindrom Metabolik.....	21
BAB VII PENUTUP.....	24
7.1 Ringkasan.....	24
7.2 Kesimpulan	24
7.3 Saran	24
DAFTAR PUSTAKA.....	25

DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: Adenosine Monophosphate Activated protein Kinase
ApoB	: Apolipoprotein B
BMI	: Body Mass Index
FFA	: Free Fatty Acid
GDP	: Glukosa Darah Puasa
GLUT4	: Glucose Transporter Type 4
HDL	: High-Density Lipoprotein
HOMA-IR	: The Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
IDF	: The International Diabetes Federation
LDL	: Low-Density Lipoprotein
NCEP-ATP III	: The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
PPAR- α	: Protein Phosphorylation Activator Receptor- α
ROS	: Reactive Oxygen Species
TG	: Triglicerida
VLDL	: Very Low-Density Lipoprotein

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sindrom Metabolik menurut NCEP ATP III dan IDF	4
Tabel 2. Nilai Statistik Dekriptif Variabel	17
Tabel 3. Nilai Tertile HOMA-IR	18
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian	19
Tabel 5. Perbandingan kejadian Resistensi Insulin dengan Sindrom Metabolik Berdasarkan Kriteria NCEP-ATP III.....	20
Tabel 6. Perbandingan kejadian Resistensi Insulin dengan Sindrom Metabolik Berdasarkan Kriteria IDF	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Resistensi Insulin	5
Gambar 2. Kerangka Teori	9
Gambar 3. Kerangka Konsep	9
Gambar 4. Alur Penelitian	16

ABSTRACT

Comparison of Insulin Resistance Incidence in Young Adults With Metabolic Syndrome Based on the NCEP-ATP III and the IDF Criteria

Getsa P. Sambo^{1*}, Himawan Sanusi¹, Syakib Bakri¹, Faridin H. Pango¹, Muhammad Ilyas¹,
Arifin Seweng²

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia;

²Department of Public Health and Community Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

BACKGROUND: Insulin resistance is when a person gains weight and accumulates fat. Metabolic syndrome refers to a group of closely connected medical conditions. The aim of this study is to compare NCEP-ATP III criteria and IDF criteria to predict insulin resistance incidence in young adults with metabolic syndrome.

METHODS: A cross-sectional study with 99 subjects aged between 25-40 years who were not pregnant and did not have diabetes mellitus. Those with diabetes were excluded from the study. The study utilized the HOMA-IR cut-off at 2.03 in the third tertile. Statistical analysis was conducted using the Kolmogorov-Smirnov and Chi-Square tests.

RESULTS: Subjects with central obesity 77 (77,8%); elevated fasting blood glucose 6 (6,1%); elevated triglyceride 81 (81,8%); decreased HDL 20 (20,2%); and insulin resistance with HOMA-IR cut-off 2,03 is 33 (33,3%). NCEP-ATP III and IDF revealed that 10 (30,3% and 21 (63,6%) had insulin resistance respectively. NCEP-ATP III found that young adults with insulin resistance had a 28.3 times greater risk than IDF, which only found 7.9 times for developing metabolic syndrome.

CONCLUSIONS: NCEP-ATP III criteria were more effective in predicting insulin resistance compared to IDF criteria in young adults with metabolic syndrome.

Key words: Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, Young Adult

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi Insulin adalah suatu kondisi yang terjadi akibat dari kenaikan berat badan dan penumpukan lemak di berbagai bagian tubuh. Semakin lama seseorang mengalami obesitas dan semakin tinggi *body mass index*-nya, semakin besar mereka mengalami resistensi insulin. Genetik berperan penting dalam prevalensi resistensi insulin, karena obesitas, distribusi lemak dan diabetes tipe 2 adalah kondisi yang diturunkan.¹ Sindrom metabolik adalah suatu kelainan yang melibatkan beberapa kondisi medis yang saling berkaitan.² Prevalensinya meningkat di seluruh dunia, terutama pada dewasa muda karena terjadi peningkatan prevalensi obesitas.³ Faktor risiko utama sindrom metabolik adalah obesitas dan kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL), rendahnya *high-density lipoprotein* (HDL), dan penuaan. Faktor risiko yang muncul adalah peningkatan trigliserida, resistensi insulin, intoleransi glukosa, kondisi *pro-inflamasi*, dan kondisi *pro-trombotik*.⁴

Sindrom metabolik berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dan semua penyebab kematian.⁵ Orang dewasa di Amerika Serikat dilaporkan sekitar 33% memiliki sindrom metabolik.⁶ Sementara itu, di Indonesia prevalensi sindrom metabolik adalah 28% untuk pria dan 46% untuk wanita.⁷

Beberapa organisasi internasional dan kelompok ahli telah mencoba untuk mendefinisikan sindrom metabolik. Kriteria yang paling sering digunakan dan dibandingkan adalah National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) dan International Diabetes Federation (IDF). Keduanya secara khusus berfokus pada lingkar pinggang sebagai ukuran pengganti obesitas sentral.^{8,9} Sindrom Metabolik didiagnosis, harus memenuhi kriteria sebagai berikut: lingkar pinggang ($\geq 94 - 102$ cm pada pria atau $\geq 80 - 88$ cm pada wanita),

peningkatan tekanan darah ($\geq 130/85$ mmHg), peningkatan glukosa darah puasa (≥ 100 mg/dL), peningkatan kadar trigliserida (TG) (≥ 150 mg/dL) dan penurunan kadar HDL (pria < 40 mg/dL dan wanita < 50 mg/dL). Kriteria IDF mensyaratkan obesitas sentral ditambah dengan 2 kriteria diatas, sedangkan kriteria NCEP-ATP III mendiagnosis sindrom metabolik jika terdapat 3 dari 5 kriteria diatas.⁹

1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah ada perbandingan kejadian resistensi insulin dengan sindrom metabolik berdasarkan kriteria NCEP-ATP III dan kriteria IDF?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mencari perbandingan kejadian resistensi insulin pada dewasa muda dengan sindrom metabolik berdasarkan kriteria NCEP-ATP III dan kriteria IDF

2. Tujuan Khusus

- a. Melihat angka kejadian resistensi insulin pada subjek dewasa muda non diabetes.
- b. Menilai angka kejadian sindrom metabolik pada subjek dewasa muda non diabetes yang mengalami resistensi insulin berdasarkan kriteria NCEP-ATP III dan kriteria IDF.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai perbandingan kejadian resistensi insulin pada dewasa muda dengan sindrom metabolik berdasarkan kriteria NCEP-ATP III dan kriteria IDF di Makassar, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

2. Manfaat Klinis

Dengan mengetahui perbandingan resistensi insulin dengan sindrom metabolik berdasarkan kriteria NCEP-ATP III dan kriteria IDF dapat digunakan menjadi penanda diagnostik yang lebih praktis untuk menilai kejadian sindrom metabolik pada populasi dewasa muda non diabetes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Tabel 1. Sindrom Metabolik Menurut Kriteria NCEP-ATP III dan IDF.⁴

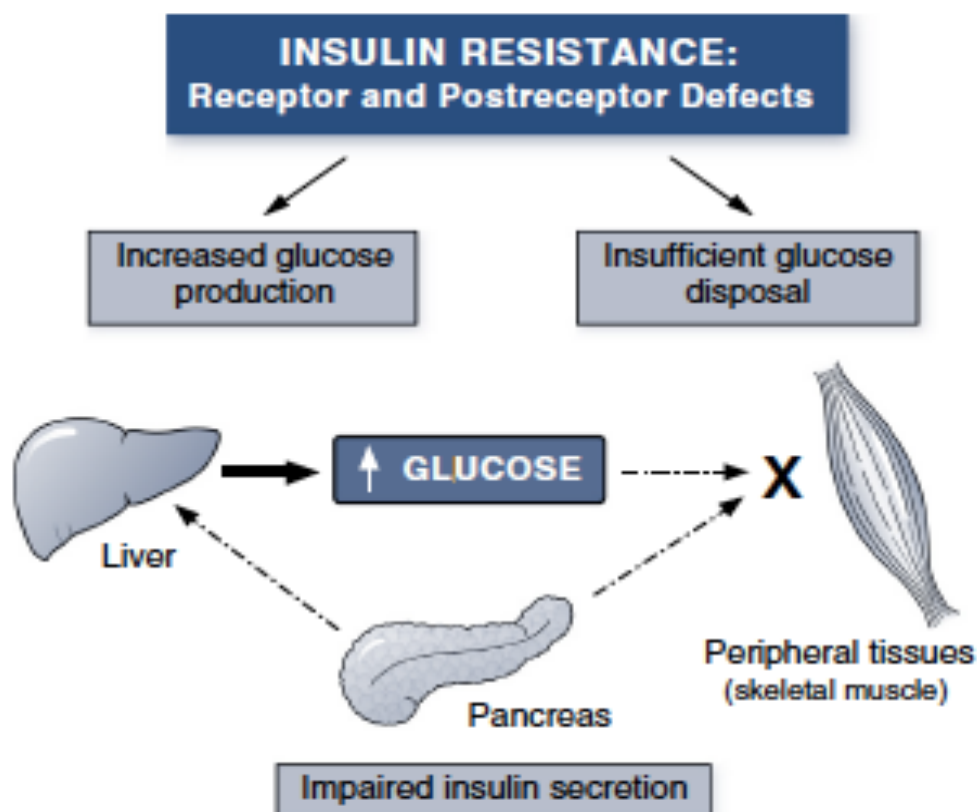
	NCEP ATP III (Revisi 2005)	IDF (2005)
Kriteria	3 dari 5 kriteria dibawah	Obesitas sentral, ditambah 2 kriteria dibawah
Obesitas	Obesitas sentral, didefinisikan sebagai lingkaran pinggang ≥ 90 cm pada pria atau ≥ 80 cm pada wanita	Obesitas sentral, didefinisikan sebagai ≥ 90 cm pada pria dan ≥ 80 cm pada wanita di Asia Tenggara
Peningkatan kadar Glukosa puasa	≥ 100 mg/dL atau sudah terdiagnosis DM tipe 2	≥ 100 mg/dL atau sudah terdiagnosis DM tipe 2
Peningkatan kadar Trigliserida	≥ 150 mg/dL atau menjalani pengobatan untuk gangguan lipid	≥ 150 mg/dL atau menjalani pengobatan untuk gangguan lipid
Pengurangan kadar kolesterol HDL	< 40 mg/dL pada pria < 50 mg/dL pada wanita atau menjalani pengobatan untuk gangguan lipid	< 40 mg/dL pada pria < 50 mg/dL pada wanita atau menjalani pengobatan untuk gangguan lipid
Peningkatan tekanan darah	$\geq 130/85$ mmHg Atau terdiagnosis dan dalam pengobatan hipertensi	$\geq 130/85$ mmHg Atau terdiagnosis dan dalam pengobatan hipertensi

Pada tahun 2001, NCEP ATP III memberikan definisi sindrom metabolik yaitu terdapatnya tiga atau lebih dari 5 kriteria: lingkaran pinggang ≥ 90 cm pada pria dan ≥ 80 cm pada wanita, tekanan darah lebih dari $\geq 130/85$ mmHg, Kadar trigliserida puasa ≥ 150 mg/dL, kadar High-Density Lipoprotein (HDL) puasa < 40 mg/dL pada pria atau < 50 mg/dL pada wanita dan kadar Gula Darah Puasa ≥ 100 mg/dL. Definisi sindrom metabolik NCEP ATP III

ini digunakan secara luas, untuk resistensi insulin/hiperglikemi, obesitas visceral, dislipidemia atoregenik dan hipertensi.^{8,10} Pada tahun 2005, IDF memberikan kriteria baru untuk sindrom metabolik. IDF memiliki kriteria umum yang sama dengan kriteria lainnya. Metabolik Sindrom menurut IDF, harus memenuhi syarat obesitas sentral ditambah dua dari 4 kriteria lainnya, lingkar pinggang ≥ 90 cm pada pria atau ≥ 80 cm pada wanita untuk Asia Tenggara, tekanan darah lebih dari $\geq 130/85$ mmHg, Kadar trigliserida puasa ≥ 150 mg/dL, kadar High-Density Lipoprotein (HDL) puasa < 40 mg/dL pada pria atau < 50 mg/dL pada wanita dan kadar Gula Darah Puasa ≥ 100 mg/dL.⁸

2.2 Patofisiologi Resistensi Insulin

Patofisiologi dari sindrom metabolik melibatkan kejadian kaskade kompleks yang terjadi secara intraseluler, yaitu sebagai berikut :



Gambar 1. Patogenesis Resistensi Insulin¹¹

Obesitas sentral adalah faktor resiko untuk penyakit kardiovaskular dan berhubungan dengan sindrom metabolik. Obesitas dan perkembangan resistensi insulin dipikirkan menjadi faktor penting, yang berkontribusi pada peningkatan morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan sindrom metabolik dan khususnya perkembangan bentuk hipertensi resistensi.¹² *Visceral fat* disimpan diantara organ dalam abdomen, kemudian berkembang menjadi organ aktif endokrin. Pada adiposit, aliran darah menurun yang menyebabkan rendahnya kadar oksigen di sel, yang diikuti oleh inflamasi dan infiltrasi makrofag yang meningkatkan resistensi insulin. Sehingga jaringan memproduksi peningkatan kadar *tumor necrosis factor-alpha* dan *leptin* yang berkontribusi dalam perkembangan resistensi insulin. Sehingga terbentuk lingkaran setan; dimana produksi *adipocytokines* yang berlebihan akan menyebabkan resistensi insulin, meningkatkan lebih banyak jaringan *visceral fat*, kemudian akan mensintesis *adipocytokines* yang lebih banyak lagi. Semakin lama seseorang gemuk dan semakin tinggi BMI, akan lebih mudah terjadi resistensi insulin.¹³

Individu dengan obesitas sentral juga menunjukkan peningkatan aktivitas saraf simpatis jika dibandingkan dengan individu yang non obesitas sentral. Obesitas menyebabkan aktivasi jaringan saraf simpatis. Peningkatan aktivitas saraf simpatis menstimulasi sekresi renin dan peningkatan absorpsi natrium di ginjal.¹²

Body Mass Index adalah suatu petanda untuk mengetahui jumlah lemak tubuh, yang ditentukan dengan menghitung berat badan (kilogram) dibagi dengan tinggi badan kuadrat (Meter kuadrat). Secara klinis, BMI terbagi menjadi, berat badan kurang : $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; normal : $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$; dengan $25-29 \text{ kg/m}^2$ disebut overweight, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ disebut obesitas.^{5,12} Cara terbaik untuk memperkirakan obesitas seseorang adalah dengan mengukur lingkaran pinggang. Hal ini karena kelebihan lemak pada perut sangat

berhubungan dengan faktor resiko metabolik. Jika lingkaran pinggang pada pria ≥ 90 cm dan pada wanita ≥ 80 cm dapat dikatakan obesitas.¹⁰

Insulin yang diproduksi oleh pankreas sebagai respon untuk hiperglikemi dan menstimulasi penggunaan glukosa di berbagai jaringan. Pada jaringan otot dan jaringan lemak, insulin menstimulasi pengambilan glukosa dengan translokasi *Glucose Transporter Type 4* (GLUT4) ke permukaan sel. Pada jaringan otot dan hati, insulin menstimulasi sintesis glikogen dari glukosa dan menghambat *glycogenolysis*. Di jaringan hati, insulin juga menurunkan gluconeogenesis di hati, mencegah glukosa masuk ke aliran darah. Di jaringan lemak, insulin mencegah pemecahan lemak atau *lipolisis* dan menstimulasi pengambilan glukosa. Pada resistensi insulin, jaringan otot, jaringan lemak dan hati tidak berespon terhadap insulin dan kadar glukosa yang tinggi di darah.^{11,14}

Dislipidemia adalah peningkatan kadar TG, penurunan kadar HDL dan peningkatan LDL. Resistensi insulin menyebabkan dislipidemia dalam beberapa cara. Pertama, insulin dalam menekan lipolisis terganggu sehingga menyebabkan peningkatan kadar *Free Fatty Acids* (FFA). Di hati, FFA bekerja sebagai bahan untuk mensintesis TG. *Free Fatty Acids* menstabilisasi produksi dari *apolipoprotein-B* (ApoB), yaitu partikel mayor dari *Very-Low-Density Lipoprotein* (VLDL) yang akan menyebabkan produksi VLDL lebih banyak. Kedua, insulin secara normal bekerja menurunkan apoB melalui jalur *PI3K-dependent*, sehingga resistensi insulin yang terjadi akan meningkatkan produksi VLDL karena tidak dapat menurunkan apoB. Ketiga, insulin meregulasi aktivitas lipase lipoprotein dan pembuangan mediator VLDL, sehingga *hipertrigliserida* yang terjadi pada resistensi insulin merupakan hasil dari peningkatan produksi VLDL dan berkurangnya pembuangan VLDL. Trigliserida di VLDL akan ditransfer ke HDL oleh *cholesteryl esters*, yang menghasilkan partikel *TG-enriched HDL* dan *cholesteryl ester-enriched VLDL*.

Triglycerida-enriched High Density Lipoprotein ini adalah substrat yang lebih baik untuk proses lipase hati, sehingga lebih mudah dibuang dari sirkulasi.^{4,14}

Hipertensi pada individu resistensi insulin terjadi karena kadar insulin yang tinggi meningkatkan reabsorpsi dari natrium yang menyebabkan peningkatan volume cairan ekstraseluler, obesitas akan mengganggu *renal-pressure natriuresis* yang menyebabkan retensi dari natrium dan peningkatan aktivitas sistem saraf otonom.^{15,16} Obesitas meningkatkan kadar leptin dan kadar leptin yang tinggi meningkatkan resiko kardiovaskular. Kadar leptin yang tinggi di darah akan memicu peningkatan aktivitas saraf simpatik di ginjal dan meningkatkan tekanan darah yang dimediasi oleh *ventromedial* dan *dorsomedial* hipotalamus.^{16,17} Obesitas dan resistensi insulin juga berhubungan dengan aktivasi sistem renin-angiotensin, dimana angiotensin II yang dibentuk oleh aktivasi *angiotensin-converting enzyme*, juga diproduksi oleh jaringan lemak. Angiotensin II menghambat kerja insulin melalui angiotensin I reseptor, yang akan mengakibatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) ini kemudian akan memicu timbulnya oksidasi LDL, kerusakan endotel, agregasi platelet pada endotelium dan *vascular smooth muscle cell*.^{17,18}

The homeostasis model assesment of insulin resistance (HOMA-IR) adalah index resistensi insulin yang tidak langsung.¹⁹ Penilaian kuantitas menggunakan HOMA-IR lebih mudah dibandingkan dengan penilaian yang lainnya. HOMA IR dihitung dengan fasting plasma insulin (FPI) dikalikan dengan fasting plasma glucose (FPG), kemudian dibagi dengan 22,5.^{20,21}