

**ANALISIS RESISTENSI INSULIN DENGAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1* (IGF-1) PADA DEWASA *NON DIABETES MELLITUS* (DM) DENGAN DAN TANPA OBESITAS SENTRAL**

**ANALYSIS OF INSULIN RESISTANCE WITH *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR* (IGF-1) IN ADULT *NON DIABETES MELLITUS* (DM) WITH AND WITHOUT CENTRAL OBESITY**

**ABD. RAHIM MUBARAK**

**C085172002**



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

**2022**

**ANALISIS RESISTENSI INSULIN DENGAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1* (IGF-1) PADA DEWASA *NON DIABETES MELLITUS* (DM) DENGAN DAN TANPA OBESITAS SENTRAL**

**Karya Akhir**

**Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis**

**Program Studi**

**Ilmu Patologi Klinik**

**Disusun dan Diajukan oleh**

**ABD. RAHIM MUBARAK C085172002**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS RESISTENSI INSULIN DENGAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1)* PADA DEWASA *NON DIABETES MELLITUS (DM)* DENGAN DAN TANPA OBESITAS SENTRAL**

Disusun dan diajukan oleh  
**ABD. RAHIM MUBARAK**  
Nomor Pokok: C085172002

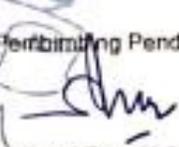
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 24 Agustus 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

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

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

  
dr. Ulong Bahrun, Sp.PK (K), PhD  
NIP. 19680518 199802 2 001

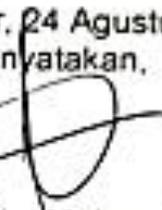
  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : ABD. RAHIM MUBARAK  
Nomor Pokok : C085172002  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya 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 Agustus 2022  
menyatakan,  
  
ABD. Rahim Mubarak



Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ANALISIS RESISTENSI INSULIN DENGAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1* (IGF-1) PADA DEWASA *NON DIABETES MELLITUS* (DM) DENGAN DAN TANPA OBESITAS SENTRAL” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

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

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

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D., manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K). Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluh kesah kami, mengajar, memberi nasehat dan

semangat serta memberikan motivasi dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.

6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022 yang memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini sekaligus sebagai pembimbing penulis yang bijaksana, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes., Sp.PK sebagai pembimbing akademik penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
10. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.

11. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
12. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen-dosen penguji: Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK (K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD. Labuang Baji Sulsel, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

16. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
17. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
18. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada saudara seangkatan (pansitopenia) yang tangguh dan legendaris: dr. Deny Suryana dan dr. Rafika Ulandari yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian berdua.
19. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
20. Nurilawati, SKM beserta jajaran atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
21. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Harun Pallontang, Ibunda Gatti Husniah, Bapak mertua Haruna Ali, dan Ibu mertua St. Rahma atas doa

tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta Abd. Rahman Abu Razak dan St. Shulaihah yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada istri, Ummy Rohani dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran menjalani begitu banyak peran selama penulis melanjutkan pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk ananda tersayang Muhammad Ahmad Fikri Mubarak, Abdillah Uwais dan Shafiyah Humairo' dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Terima kasih telah menjadi penyejuk mata dan hati papi.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan

ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, 24 Agustus 2022

Abd. Rahim Mubarak

## ABSTRAK

**Abd. Rahim Mubarak.** Analisis Resistensi Insulin dan *Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1) pada Dewasa *Non Diabetes Mellitus* (DM) dengan dan Tanpa Obesitas Sentral (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Tenri Esa)

Obesitas adalah akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang menimbulkan risiko bagi kesehatan. Kadar serum IGF-1 disebabkan oleh penurunan sekresi GH pada pasien obesitas. Tingginya kadar *Free Fatty Acid* (FFA) dan insulin pada kondisi resistensi insulin memberi umpan balik negatif ke kelenjar pituitari untuk menurunkan sintesis GH yang diikuti dengan penurunan konsentrasi IGF-1 plasma. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara resistensi insulin dan kadar IGF-1 pada dewasa non DM dengan dan tanpa obesitas sentral.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel subjek dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 88 sampel yang terdiri dari 44 sampel obesitas sentral dan 44 sampel tanpa obesitas sentral. *IGF-1* diperiksa menggunakan metode ELISA, glukosa darah puasa menggunakan metode enzimatik dan insulin puasa menggunakan metode ECLIA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov Smirnov*, *Mann-Whitney* dan *Spearman*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa rerata kadar *IGF-1* lebih rendah signifikan pada subjek obesitas sentral dibandingkan subjek tanpa obesitas sentral ( $328,3 \text{ ng/mL} \pm 298,09$  vs  $375,99 \text{ ng/mL} \pm 473,33$   $p < 0,05$ ). Penurunan kadar *IGF-1* pada subjek obesitas sentral terjadi akibat peningkatan sintesis jaringan lemak. Rerata nilai HOMA-IR juga lebih tinggi signifikan pada subjek obesitas sentral dibandingkan subjek tanpa obesitas sentral ( $3,19 \pm 4,26$  vs  $1,47 \pm 0,85$ ,  $p < 0,001$ ). Terdapat korelasi antara HOMA-IR dengan *IGF-1* pada dewasa non DM dengan dan tanpa obesitas sentral, namun tidak signifikan secara statistik  $> 0,05$ .

Kata kunci: Obesitas, HOMA-IR, *IGF-1*

## ABSTRACT

**Abd. Rahim Mubarak.** Analysis of Insulin Resistance with Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in Non-Diabetes Mellitus (DM) Adults with and Without Central Obesity (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Tenri Esa).

Obesity is the abnormal or excessive accumulation of fat that poses a risk to health. Low serum IGF-1 levels due to decreased GH secretion in obese patients. High levels of Free Fatty Acid (FFA) and insulin in conditions of insulin resistance give negative feedback to the pituitary gland to decrease GH synthesis followed by a decrease in plasma IGF-1 concentration. The aim of this study was to analyze the relationship between insulin resistance and IGF-1 levels in non-DM adults with and without central obesity

This study with a cross sectional design used a sample of subjects with central obesity and without central obesity. The number of samples in the study were 88 samples consisting of 44 samples of central obesity and 44 samples without central obesity. IGF-1 was examined using the ELISA method, fasting blood glucose using the enzymatic method and fasting insulin using the ECLIA method. The data were statistically analyzed with the Kolmogorov Smirnov, Mann-Whitney and Spearman tests.

The results showed that the mean IGF-1 levels were significantly lower in centrally obese subjects than subjects without central obesity ( $328.3 \text{ ng/mL} \pm 298.09$  vs.  $375.99 \text{ ng/mL} \pm 473.33$   $p < 0.05$ ). Decreased levels of IGF-1 in central obesity subjects occur due to increased synthesis of fat tissue. The mean HOMA-IR was also significantly higher in centrally obese subjects than subjects without central obesity ( $3.19 \pm 4.26$  vs.  $1.47 \pm 0.85$ ,  $p < 0.001$ ). There was a correlation between HOMA-IR and IGF-1 in Non-Diabetes Mellitus adults with and without central obesity but not statistically significant,  $p > 0.05$ .

Keywords: Obesity, IGF-1, HOMA-IR

## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT .....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
1. Tujuan Umum.....	4
2. Tujuan Khusus.....	4
D. Hipotesis.....	5
E. Manfaat Penelitian .....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Obesitas .....	7

1. Definisi.....	7
2. Epidemiologi.....	10
3. Etiologi.....	12
4. Patofisiologi.....	16
5. Komplikasi.....	23
6. Diagnosis.....	25
B. Insulin dan Resistensi Insulin.....	29
C. Obesitas Sentral dan Resistensi Insulin.....	34
D. <i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (IR)</i> .....	35
E. <i>Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)</i> , Obesitas Sentral dan Resistensi Insulin.....	38
III. KERANGKA PENELITIAN .....	43
A. Kerangka Teori.....	43
B. Kerangka Konsep .....	44
IV. METODE PENELITIAN .....	45
A. Desain Penelitian .....	45
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	45
C. Populasi Penelitian .....	45
D. Sampel Penelitian .....	45

E. Perkiraan Besaran Sampel.....	46
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	46
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	47
H. Cara Kerja .....	47
I. Prosedur Tes Laboratorium .....	49
J. Definisi operasional dan kriteria objektif .....	57
K. Metode Analisis .....	58
L. Skema Alur Penelitian .....	60
V._HASIL DAN PEMBAHASAN.....	61
A. Hasil Penelitian .....	61
B. Pembahasan.....	65
C. Keterbatasan Penelitian .....	71
D. Ringkasan Hasil Penelitian.....	71
VI_ PENUTUP .....	73
A. Kesimpulan .....	73
B. Saran .....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	74
LAMPIRAN .....	83

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi IMT pada Asia Pasifik Dewasa .....	27
Tabel 2. Cut-off lingkaran pinggang untuk kelompok etnis berbeda berdasarkan rekomendasi IDF .....	28
Tabel 3. Nilai cut-off HOMA-IR dalam literatur .....	37
Tabel 4. Pengenceran Larutan Kalibrator (Demeditec Diagnostics, 2022) ...	55
Tabel 5. Karakteristik subjek penelitian (n=88) .....	61
Tabel 6. Perbandingan HOMA-IR pada kelompok dewasa non DM dengan dan tanpa obesitas sentral (Data primer) .....	62
Tabel 7. Perbandingan kadar IGF-1 pada kelompok dewasa non DM dengan dan tanpa obesitas sentral. (Data primer) .....	63
Tabel 8. Korelasi nilai HOMA IR dan IGF-1 pada seluruh kelompok Dewasa Non DM (Data Primer) .....	65
Tabel 9. Korelasi nilai HOMA IR dan IGF-1 pada kelompok dewasa Non DM dengan dan tanpa obesitas tipe sentral (Data Primer) .....	65

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema anatomi jaringan adiposa manusia. ....	9
Gambar 2. Prevalensi Obesitas pada usia > 18 tahun berdasarkan provinsi di Indonesia tahun 2018. ....	11
Gambar 3. Integrasi sinyal metabolisme perifer dan sistem saraf pusat mempertahankan homeostasis energi. ....	17
Gambar 4. Ekspansi WAT pada obesitas. ....	22
Gambar 5. Struktur peptida C proinsulin manusia dan molekul insulin yang terhubung di dua tempat oleh tautan dipeptide. ....	30
Gambar 6. Skema jalur transduksi sinyal insulin. ....	32
Gambar 7. Efek metabolik IGF-1, GH, dan insulin dalam kondisi fisiologis pada organ target. ....	41
Gambar 8. Perbedaan rerata nilai HOMA-IR pada kelompok obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral. ....	63
Gambar 9. Perbedaan rerata kadar IGF-1 pada kelompok dewasa non DM dengan dan tanpa obesitas sentral. ....	64

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik Penelitian .....	83
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian.....	84
Lampiran 3. Formulir <i>Informed Consent</i> .....	86
Lampiran 4. Data Penelitian.....	87
Lampiran 5. <i>Curriculum Vitae</i> .....	90

## DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
AgPY	<i>Agouli-related protein Y</i>
AS160	<i>AKT kinase substrate 160 kDa</i>
BAT	<i>Brown adipose tissue</i>
IMT	<i>Body Mass Index</i>
BP	<i>Blood Pressure</i>
C peptide	<i>Connecting peptide</i>
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
DEXA	<i>Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
GLUT-4	<i>Glucose Transporter-4</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
GLP-1	<i>Glucagon like peptide-1</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
HEC	<i>Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp</i>
HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN $\gamma$	<i>Interferon Gamma</i>
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IGFBP	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein</i>
IKK	<i>I<math>\kappa</math>B kinase</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IR	<i>Insulin Resistance</i>
IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
JNK	<i>c-Jun-N-terminal kinase</i>
kDa	<i>Kilo Dalton</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MC4R	<i>Melanocortin-4 Receptor</i>
MCP1	<i>Monocytes Chemoattractant Protein-1</i>
MetS	<i>Metabolic Syndrome</i>

mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NPY	<i>Neuropeptida Y</i>
OSA	<i>Obstructive sleep apneu</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PIP3	Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate
PKB/AKT	<i>Protein kinase B</i>
POMC	<i>proopiomelanocortin</i>
RLPP	Rasio lingkaran pinggang panggul
RJPMN	Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
SAT	<i>Subcutaneous adipose tissue</i>
SIRKESNAS	Survei Indikator Kesehatan Nasional
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
UCP1	<i>Uncoupling Protein 1</i>
VAT	<i>Visceral adipose tissue</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WAT	<i>White adipose tissue</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHR	<i>Waist to Hip Ratio</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Obesitas adalah akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang menimbulkan risiko bagi kesehatan. Masalah ini menjadi epidemi dengan lebih dari 4 juta orang meninggal setiap tahun akibat *overweight* atau obesitas pada tahun 2017. Prevalensi anak-anak dan remaja dengan *overweight* atau obesitas berusia 5-19 tahun meningkat lebih dari empat kali lipat dari 4% menjadi 18% secara global (Oh *et al.*, 2012), (World Health Organisation (WHO), 2022). Angka obesitas berdasarkan Survei Indikator Kesehatan Nasional (SIRKESNAS) pada tahun 2016 berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), (IMT  $\geq 27$ ) meningkat menjadi 20,7% sementara obesitas (IMT  $\geq 25$ ) menjadi 33,5% (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Berdasarkan distribusi lemak tubuh, obesitas dibagi menjadi dua tipe yaitu obesitas sentral dan perifer. Pada obesitas sentral terjadi penimbunan lemak dalam tubuh di daerah abdomen. Sedangkan obesitas perifer adalah penimbunan lemak di daerah gluteofemoral. Obesitas sentral dapat diketahui melalui indikator lingkar pinggang dan rasio lingkar pinggang dan panggul (RLPP). Menurut WHO batasan lingkar pinggang untuk obesitas sentral negara Asia termasuk Indonesia pada laki-laki adalah  $\geq 90$  cm dan pada perempuan  $\geq 80$  cm (WHO, 2011).

Pengukuran lingkar pinggang lebih menunjukkan hubungan yang kuat dengan lemak visceral intraabdomen dibandingkan dengan RLPP (Ross *et*

*al.*, 2020). Obesitas sentral memicu inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan peningkatan fungsi sel beta pankreas sebagai kompensasi hingga akhirnya mengalami kerusakan (Rahman, Sukmawati and Puspitasari, 2019).

Resistensi insulin disebabkan oleh gangguan pensinyalan insulin pada organ target sehingga menurunkan fungsi insulin yang dapat menyebabkan gangguan penyerapan glukosa dalam otot dan peningkatan produksi glukosa endogen oleh hati yang mengakibatkan hiperglikemia. Resistensi insulin juga ditandai dengan peningkatan lipolisis di dalam adiposit yang menyebabkan peningkatan *Free Fatty Acid* (FFA), gangguan sintesis protein di otot serta mempengaruhi fungsi organ lain seperti pembuluh darah, otak, pankreas dan tulang (Castro *et al.*, 2014b).

Pengukuran sensitivitas insulin menggunakan *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp* (HEC) sebagai "baku emas". Akan tetapi pelaksanaan tes ini memakan waktu dan biaya yang besar sehingga dikembangkan beberapa metode kuantifikasi yang lebih sederhana seperti *Homeostasis Model Assessment – insulin resistance* (HOMA-IR),(Gutch *et al.*, 2015).

Peningkatan FFA pada kondisi resistensi insulin dapat menyebabkan penurunan *Growth Hormone* (GH) diikuti oleh penurunan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). *Insulin-like Growth Factor-1* merupakan hormon yang diproduksi di hepar di bawah kendali GH. *Growth Hormone* dan IGF-1 berperan penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel. Di masa kanak-kanak dan remaja, keduanya berkontribusi secara signifikan

terhadap pertumbuhan longitudinal, sedangkan pada dewasa, keduanya mengatur metabolisme glukosa dan lipid (Bidlinaier *et al.*, 2016).

*Insulin-like Growth Factor-1* memiliki homologi urutan asam amino hampir 50% dengan insulin, memiliki jenis reseptor yang sama dan memberikan respon hipoglikemik yang hampir sama sehingga keberadaan IGF-1 dapat meningkatkan kemampuan uptake glukosa sel. Oleh karena itu resistensi insulin akan diperberat dengan penurunan IGF-1 (Lewitt, 2017),.

Peningkatan FFA pada resistensi insulin menyebabkan *negative feedback* di kelenjar pituitari mengakibatkan penurunan sintesis GH diikuti dengan penurunan IGF-1. Peningkatan sitokin proinflamasi pada obesitas sentral pada gilirannya juga akan menurunkan IGF-1 (Aguirre *et al.*, 2016). Pada sebuah studi longitudinal, *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III melaporkan risiko lebih tinggi kejadian resistensi insulin, sindrom metabolik (MetS) dan DM tipe-2 pada subjek dengan konsentrasi serum IGF-1 yang rendah (Friedrich, Thuesen, Jørgensen, *et al.*, 2012).

Obesitas telah diketahui memiliki kaitan erat dengan peningkatan resistensi insulin, sementara kadar IGF-1 yang menurun dalam plasma dikaitkan dengan resistensi insulin. Penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa penghambatan produksi IGF-I hati, akan mengakibatkan penurunan 80% kadar IGF-I, menyebabkan hiperinsulinemia dan klirens glukosa abnormal. Pengetahuan mengenai hubungan resistensi insulin dan kadar IGF-1 pada dewasa Non DM dengan

obesitas sentral masih belum jelas dan sepanjang pengetahuan peneliti belum banyak dilakukan penelitian terkait hal tersebut di Indonesia, khususnya di Makassar sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

## **B. Rumusan Masalah**

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

“Apakah terdapat hubungan antara resistensi insulin dan kadar IGF-1 pada dewasa *non* DM dengan obesitas sentral?”

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan resistensi insulin dan kadar IGF-1 pada dewasa *non* DM dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya perbedaan nilai HOMA-IR pada dewasa Non DM dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral
- b. Diketuainya perbedaan kadar IGF-1 pada dewasa Non DM dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral

- c. Diketuainya hubungan antara HOMA-IR dan IGF-1 pada dewasa Non DM, dewasa Non DM dengan Obesitas Sentral dan tanpa obesitas sentral.

#### **D. Hipotesis**

- a. Nilai HOMA-IR pada dewasa Non DM dengan obesitas sentral lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa obesitas sentral.
- b. Kadar IGF-1 pada dewasa Non DM dengan obesitas sentral lebih rendah dibandingkan tanpa obesitas sentral
- c. Semakin tinggi nilai resistensi insulin semakin rendah kadar IGF-1 pada dewasa non DM dengan obesitas sentral.

#### **E. Manfaat Penelitian**

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

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang resistensi insulin dan IGF-1 pada dewasa non DM dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral
- b. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

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

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani obesitas sentral sehingga dapat menurunkan kemungkinan komplikasi terjadinya resistensi insulin.

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

Bagi peneliti sendiri khususnya, proses serta hasil penelitian ini telah memberikan masukan dan pembelajaran berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obesitas**

##### **1. Definisi**

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan (Panuganti and Nguyen, 2020; WHO, 2021). Obesitas merupakan penyakit multifaktorial yang dapat disebabkan oleh faktor genetik, budaya, dan sosial. Pengukuran distribusi lemak tubuh dan penilaian gangguan fungsi jaringan adiposa dapat memprediksi resistensi insulin lebih baik dibandingkan pengukuran massa lemak total (Goossens, 2017).

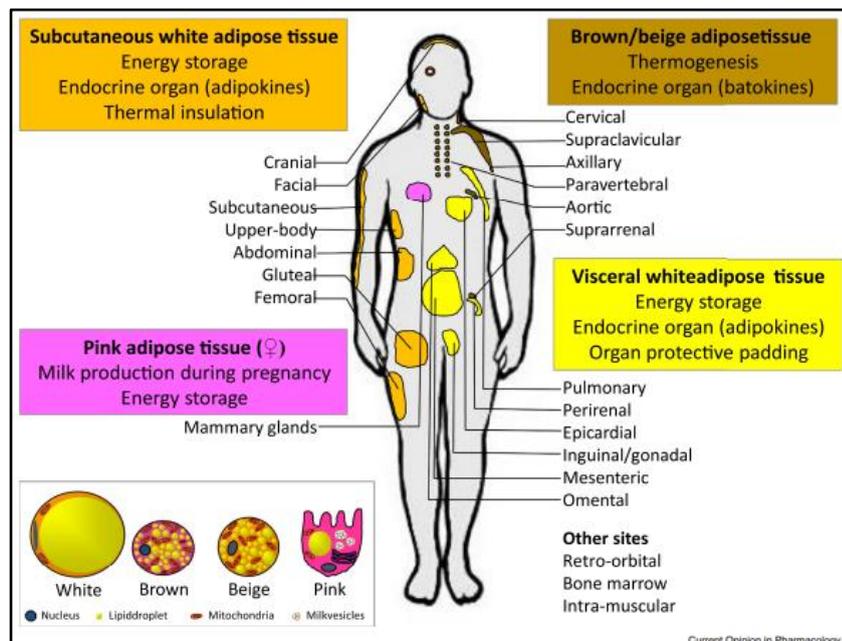
Peningkatan berat badan pada obesitas terjadi akibat akumulasi jaringan adiposa berlebihan yang dapat menyebabkan masalah kesehatan (Suwitra, 2014; Kumar, 2018; Bosomworth, 2019). Obesitas disebabkan oleh *intake* energi yang berlebih dari makanan dibandingkan dengan energi yang digunakan untuk beraktivitas (Suwitra, 2014; Hall, 2016). Pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang terganggu pada obesitas dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik (Suwitra, 2014).

Keseimbangan antara lipogenesis dan lipolisis menjadi penentu akumulasi lemak tubuh. Lipogenesis adalah proses deposisi lemak meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi pada daerah sitoplasma dan mitokondria di hati serta di

jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak. Lipolisis merupakan suatu proses dekomposisi kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan lemak. Apabila diperlukan energi tambahan maka lipolisis merupakan proses yang predominan terhadap proses lipogenesis (Kersten, 2001).

Jaringan adiposa diklasifikasikan menjadi *White Adipose Tissue* (WAT) dan *Brown Adipose Tissue* (BAT). *White Adipose Tissue* berfungsi menyimpan energi dalam bentuk lipid, juga berfungsi sebagai bantalan untuk melindungi organ visceral. Morfologi WAT berupa lipid berbentuk droplet yang tersusun secara unilokuler. Secara anatomis WAT terbagi menjadi 2 kompartemen utama yaitu subkutan dan visceral. Jaringan adiposa subkutan (*subcutaneous adipose tissue*, SAT), terdistribusi sekitar >80% dari lemak tubuh total dan berada tepat di bawah kulit sedangkan Jaringan adiposa visceral (*visceral adipose tissue*, VAT) terdistribusi sekitar 10-20% lemak tubuh total dan berada dalam kavum abdominal disekitar organ-organ internal, terutama organ digestif. Kelebihan VAT berhubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, sindrom metabolik (hipertensi, dislipidemia, dan DM tipe-2), dan resistensi insulin. Suatu penelitian menyatakan bahwa seseorang yang mengalami obesitas cenderung memiliki lemak

viseral tubuh yang berlebih (Bertin, Desreumaux and Dubuquoy, 2010; Ira Maya Sofa, 2018). *Brown adipose tissue* adalah jaringan yang berfungsi mengatur suhu tubuh dengan memproduksi panas melalui pelepasan energi tersimpan. Berbentuk droplet yang lebih lebih kecil dan tersusun secara multilokuler. Jumlah mitokondria pada BAT lebih besar dibandingkan dengan WAT. *Brown adipose tissue* juga dicirikan dengan ekspresi protein *uncoupling protein 1* (UCP1) yang mampu memisahkan fosforilasi oksidatif dari sintesis ATP sehingga memproduksi panas (Colaianni, Colucci and Grano, 2015; Rodríguez *et al.*, 2020). Depot utama BAT terletak di daerah dalam interscapular kemudian berekstensi ke subskapular, serviks, dan aksila. BAT juga ditemukan di aorta, paravertebral dan suprarenal (Gambar 1), (Rodríguez *et al.*, 2020).



Gambar 1. Skema anatomi jaringan adiposa manusia (Rodríguez *et al.*, 2020).

Berdasarkan distribusi lemak, obesitas dibagi menjadi obesitas sentral, perifer dan kombinasi dari keduanya. Akumulasi lemak pada obesitas perifer biasa ditemukan pada bokong, pinggul dan paha, sedangkan pada obesitas sentral ditemukan di daerah perut. Pada wanita premenopause, sekitar setengah dari total lemaknya terdistribusi pada daerah perut, selebihnya ke daerah paha dan pinggul sehingga membentuk buah pir yang selanjutnya disebut sebagai tipe obesitas perifer, sedangkan pada pria hampir seluruh total lemak didistribusikan pada perut sehingga membentuk buah apel yang kemudian dikenal sebagai tipe obesitas sentral (Tchernof and J. P. Després, 2013).

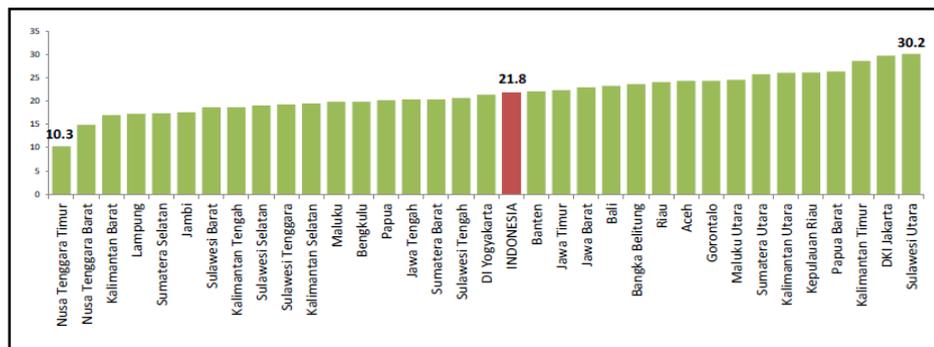
## **2. Epidemiologi**

Obesitas merupakan suatu epidemi global sehingga menjadi masalah kesehatan yang harus segera ditangani. Pencegahan dan pengendalian obesitas dilakukan dengan berfokus pada faktor risiko dan determinan sosial. Melihat besarnya masalah obesitas yang mengancam kesehatan masyarakat bila tidak segera ditanggulangi maka obesitas akan selalu menjadi faktor risiko terjadinya berbagai penyakit metabolik dan degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, DM, kanker, osteoarthritis dan lain-lain (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Prevalensi obesitas di seluruh dunia makin meningkat, sejak tahun 1975 sampai 2016 diperkirakan terjadi kenaikan hampir tiga kali lipat.

Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia di atas 18 tahun mengalami *overweight* dan lebih dari 650 juta di antaranya mengalami obesitas (WHO, 2021). Prevalensi *overweight* dan obesitas pada anak di dunia juga meningkat dari 4,2% pada tahun 1990 menjadi 6,7% di tahun 2010 dan mencapai 9,1% pada tahun 2020. Prevalensi *overweight* dan obesitas hampir dua kali lipat lebih besar pada negara maju dibanding negara berkembang yakni 11,7% dan 6,1% (De Onis, Blössner and Borghi, 2010).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi obesitas di Indonesia pada usia di atas 18 tahun adalah sekitar 21,8%. Prevalensi tertinggi terdapat pada Provinsi Sulawesi Utara (30,2%), DKI Jakarta (29,8%), Kalimantan Timur (28,7%), Papua Barat (26,4%), Kepulauan Riau (26,2%), dan diikuti provinsi-provinsi lainnya. Data ini cenderung meningkat dari tahun 2007 yaitu sebanyak 10,5% menjadi 11,5% pada tahun 2013 dan meningkat menjadi 21,8% pada tahun 2018. Sedangkan untuk provinsi Sulawesi Selatan berada dibawah angka nasional (Gambar 2), (Riskesdas, 2018).



Gambar 2. Prevalensi Obesitas pada usia > 18 tahun berdasarkan provinsi di Indonesia tahun 2018, (Riskesdas, 2018).

### **3. Etiologi**

Obesitas merupakan masalah kesehatan kompleks yang dihasilkan dari interaksi berbagai penyebab seperti usia dan jenis kelamin, hormon seks serta faktor individu seperti perilaku dan genetika. Perilaku dapat mencakup aktivitas fisik, pola diet, hormon, obat, dan paparan lainnya (CDC, 2020).

#### **a. Usia**

Studi menunjukkan peningkatan obesitas secara signifikan pada usia dewasa bermula pada usia dibawah 5 tahun. Obesitas yang terjadi pada usia kanak-kanak juga berhubungan erat dengan kejadian obesitas pada usia dewasa, terutama pada orang tua yang memiliki obesitas. Terdapat data yang menunjukkan hubungan yang signifikan antara obesitas pada dewasa muda dengan kejadian obesitas berat pada dewasa tua. Oleh karena itu jika seseorang mengalami obesitas pada usia muda maka akan terjadi peningkatan risiko efek samping seperti DM (Mehrzaad, 2020).

Prevalensi obesitas sentral lebih tinggi pada usia tua karena penurunan massa otot dan perubahan beberapa jenis hormon yang memicu penumpukan lemak perut, selain itu juga terjadi perlambatan metabolisme, kurangnya aktivitas fisik dan frekuensi konsumsi pangan yang lebih sering (Heymsfield and Wadden, 2017).

b. Jenis kelamin

Wanita cenderung akan mengalami peningkatan berat badan setelah menopause (Deshmukh-Taskar *et al.*, 2005). Terdapat hubungan yang bermakna antara IMT pada orang dewasa dengan onset awal pubertas (Gill *et al.*, 2018). Kenaikan berat badan ini juga dapat dipicu oleh kondisi kehamilan pada wanita. Kenaikan berat badan dalam kehamilan merupakan hal yang umum terjadi, hal tersebut diakibatkan oleh pertumbuhan bayi dan penambahan cairan tubuh yang dibutuhkan untuk sirkulasi janin, pembedakan cairan amnion dan plasenta (Mehrzaad, 2020). Peningkatan berat badan ringan sentral terjadi pada wanita setelah kehamilan pertama (Smith *et al.*, 1995).

Peningkatan berat badan pada pria dapat berlangsung hingga dekade keenam kehidupan. Setelah usia 55–64 tahun, kenaikan berat badan cenderung stabil dan lama kelamaan akan mulai menurun. Terdapat hubungan antara kenaikan berat badan pada pria saat beralih dari gaya hidup aktif selama remaja dan dewasa muda ke gaya hidup *sedentary*. Penurunan kadar testosteron pada pria dikaitkan dengan penurunan massa otot dan peningkatan massa lemak pada pria usia tua (LeBlanc *et al.*, 2011).

c. Genetik

Sangat jarang terjadi obesitas dalam keluarga menurut pola pewarisan disebabkan oleh perubahan hanya pada satu gen saja.

Gen yang paling sering terlibat adalah MC4R, yang mengkode reseptor *melanocortin 4*. Perubahan ini terjadi pada sebagian kecil (<5%) orang obesitas di berbagai kelompok etnis. Manifestasi klinis yang muncul akan membuat seseorang merasa sangat lapar dan menderita karena makan berlebihan secara terus-menerus (hiperfagia). Sejauh ini, telah ditemukan sembilan gen yang terlibat dalam obesitas gen tunggal (monogenik), (CDC, 2013).

Pada kebanyakan kasus obesitas, tidak ada penyebab genetik tunggal yang dapat diidentifikasi. Sejak 2006, studi asosiasi genom telah menemukan lebih dari 50 gen yang terkait dengan obesitas, sebagian besar dengan efek yang sangat kecil. Sebagian besar obesitas tampaknya bersifat multifaktorial, yaitu hasil interaksi kompleks di antara banyak gen dan faktor lingkungan (CDC, 2013).

#### d. Hormon seks

Perubahan hormon seks (estradiol dan testosteron) berperan penting pada permulaan dan perkembangan pubertas. Kadar hormon seks yang tidak normal dapat menyebabkan pubertas dini atau tertundanya pubertas. Peningkatan produksi estradiol sebagian besar bertanggung jawab dalam perkembangan payudara dan perubahan distribusi lemak tubuh pada wanita di usia pubertas. Dalam sebuah penelitian, konsentrasi rata-rata estradiol lebih tinggi pada anak perempuan gemuk daripada anak perempuan normal dan kurus, hal ini menunjukkan bahwa obesitas pada masa kanak-kanak

dikaitkan dengan peningkatan kadar estradiol pada anak perempuan (Zhai *et al.*, 2015). Pada pria, hormon testosteron berperan penting dalam patologi penyakit metabolik seperti obesitas. Kadar testosteron yang rendah dikaitkan dengan peningkatan massa lemak (terutama adipositas sentral) dan pengurangan massa lemak pada pria (Kelly and Jones, 2015).

e. Hormon tiroksin, *Growth Hormone* (GH) dan glukokortikoid

Peningkatan kadar glukokortikoid seperti pada pasien dengan Sindrom Cushing menyebabkan obesitas abdominal, dislipidemia, resistensi insulin dan hipertensi. Stres kronik disertai dengan kelebihan kalori dapat berkontribusi terhadap meningkatnya risiko obesitas, terutama obesitas sentral yang dimediasi oleh aksis hipotalamik-pituitari-adrenal (HPA) (Tchernof and J.-P. Després, 2013). Stres menyebabkan pelepasan hormon kortisol yang dapat menyebabkan peningkatan nafsu makan. Tiroksin dapat meningkatkan *metabolic rate* 50-100% di atas normal ketika glandula tiroid mensekresikan jumlah maksimal tiroksin. *Growth hormone* meningkatkan *metabolic rate* melalui stimulasi metabolisme sel dan meningkatkan massa otot skeletal (Hall, 2016).

f. Diet

Manusia cenderung lebih menyukai jenis makanan tinggi kalori dan berlemak. Hal ini membuat manusia rentan terhadap lingkungan obesogenik modern yang menyebabkan peningkatan *intake* energi

dan peningkatan risiko obesitas. Makanan cepat saji atau makanan yang dibawa pulang (*take away*) biasanya mengandung lemak tinggi, kalori tinggi dan rendah serat. Pola diet seperti ini akan meningkatkan berat badan juga dapat menyebabkan hiperinsulinemia dan resistensi insulin (Mohammadbeigi *et al.*, 2018; Anggreini, Sutoyo and Atmaka, 2021).

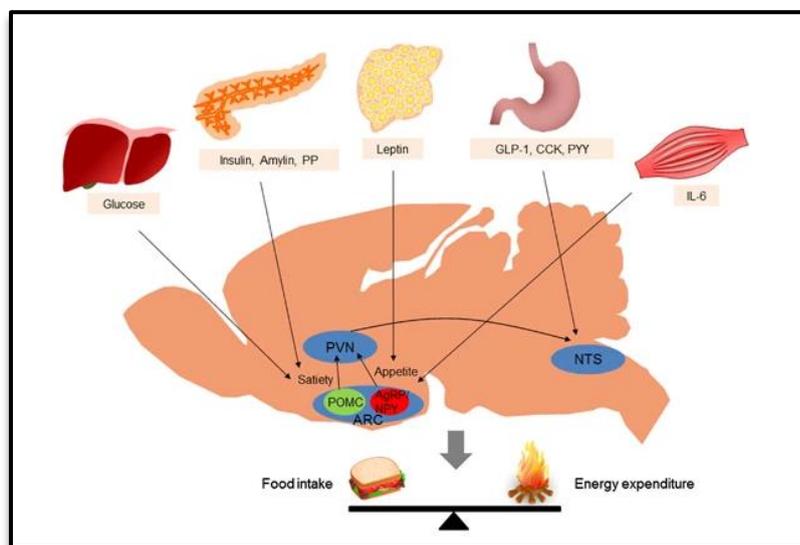
g. Gaya hidup *sedentary*

Studi eksperimental pada manusia telah menunjukkan bahwa gaya hidup *sedentary* dikaitkan dengan pengurangan penggunaan energi, terjadinya resistensi insulin, gangguan sensitivitas insulin dan akumulasi lemak perut. Gaya hidup *sedentary* dikaitkan dengan *intake* energi yang lebih tinggi, keadaan ini dapat mempengaruhi dan mengacaukan pembentukan adiposit tubuh (Pearson and Biddle, 2011; Stephens *et al.*, 2011). Penelitian menunjukkan aktivitas fisik yang teratur dan berolahraga berhubungan dengan menurunnya lingkaran pinggang (Tchernof and J.-P. Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017).

**4. Patofisiologi** (Roh, Song and M.-S. Kim, 2016).

*Intake* makanan dan penggunaan energi pada individu normal diatur secara ketat oleh mekanisme homeostatis untuk menjaga keseimbangan energi. Bukti substansial menunjukkan bahwa otak khususnya hipotalamus bertanggung jawab dalam pengaturan

homeostasis energi. Otak memantau perubahan status energi tubuh dengan merasakan perubahan kadar hormon dan nutrisi metabolik yang penting di dalam plasma. Otak akan mengkoordinasikan perubahan yang bersifat adaptif dalam hal *intake* makanan dan penggunaan energi sebagai respons terhadap perubahan kondisi metabolisme (Gambar 3), (Roh, Song and M. S. Kim, 2016).



Gambar 3. Integrasi sinyal metabolisme perifer dan sistem saraf pusat mempertahankan homeostasis energi (Roh, Song and M.-S. Kim, 2016).

a. Peran Otak dalam regulasi intake makanan.

Otak mengintegrasikan sinyal metabolik dari jaringan perifer seperti hati, pankreas, jaringan adiposa, usus dan otot. Jaringan saraf khusus di otak akan mengkoordinasikan perubahan adaptif dari *intake* makanan dan penggunaan energi sebagai respons terhadap kondisi perubahan metabolisme. Neuropeptida Y (NPY) / *agouti related protein Y* (AgPY) dan *proopiomelanocortin* (POMC)

menghasilkan neuron tertentu di dalam nukleus arkuata (ACR) hipotalamus yang akan merasakan keadaan energi tubuh. Neuron ini memproyeksikan sinyal ke nukleus hipotalamus bagian lain dan ke nukleus traktus solitarius di batang otak untuk mengontrol berbagai aspek dalam regulasi homeostatis keseimbangan energi.

b. Peran otak dalam regulasi penggunaan energi.

Otak memodulasi berbagai proses yang mengonsumsi energi, seperti aktivitas lokomotor, oksidasi asam lemak di otot rangka, dan termogenesis. Otak mengatur termogenesis BAT melalui modulasi sistem saraf simpatik. Norepinefrin yang dilepaskan dari terminal saraf simpatis bekerja pada reseptor  $\beta$ 3-adrenergik pada adiposit di BAT dan bantalan lemak inguinal. Termogenesis BAT penting untuk menjaga suhu tubuh sebagai respons terhadap paparan dingin serta berperan membuang kelebihan energi setelah *intake* kalori tinggi. Karena substrat bahan bakar metabolik adalah glukosa dan asam lemak diutilisasi selama termogenesis BAT, maka termogenesis BAT dapat mempengaruhi berat badan dan massa lemak tubuh.

c. Sinyal perifer yang memodulasi metabolisme energi.

i. Sinyal adiposit

Sinyal adiposit adalah sinyal perifer bersirkulasi yang sebanding dengan jumlah total lemak yang disimpan dan menginformasikan otak tentang status energi yang tersimpan.

Insulin adalah hormon yang pertama kali diidentifikasi sebagai sinyal adipositas. Insulin disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respons terhadap fluks energi. Konsentrasi insulin plasma meningkat sebanding dengan jumlah lemak yang disimpan. Sinyal perifer berikutnya adalah Leptin, yang dianggap sebagai sinyal adipositas yang representatif. Reseptor yang diaktifkan oleh leptin diekspresikan di beberapa daerah di otak, seperti hipotalamus.

ii. Sinyal Nutrien.

Nutrisi seperti glukosa, asam lemak dan asam amino memberikan informasi tentang ketersediaan nutrisi ke otak. Glukosa menandakan adanya suplai energi ke otak, sedangkan hipoglikemia menandakan defisit energi, sehingga pemberian glukosa dan asam lemak rantai panjang dapat menurunkan *intake* makanan.

iii. Sinyal Gastrointestinal.

Hormon yang disekresikan oleh usus sebagai respons terhadap makanan memberikan informasi tentang *intake* energi. Cholecystokinin, peptide YY dan *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) yang dilepaskan dari usus menginduksi rasa kenyang dengan bekerja pada saraf vagus atau di otak. GLP-1 disekresikan dari sel-L usus setelah makan. Sinyal GLP-1 di sistem saraf pusat maupun perifer akan

meningkatkan rasa kenyang. Sebaliknya ghrelin disekresikan oleh usus selama puasa dan akan meningkatkan *intake* makanan.

iv. Sinyal dari organ lain.

Interleukin-6 (IL-6) disintesis dan dilepaskan dari otot rangka yang berkontraksi selama aktivitas fisik. Interleukin-6 dapat memobilisasi lemak dari tempat penyimpanan untuk menyediakan energi ke otot. Kelebihan IL-6 merangsang penggunaan energi, sedangkan kekurangan IL-6 dapat memicu onset *mature-obesity*.

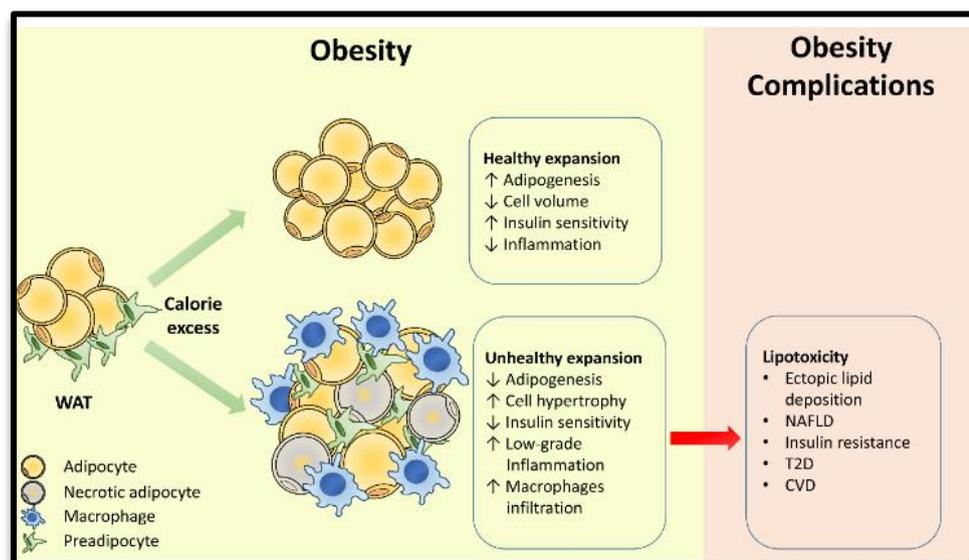
Gangguan kemampuan otak untuk mempertahankan homeostasis energi dapat mendasari kenaikan berat badan yang patologis dan mengakibatkan obesitas. Beberapa defek pada jalur umpan balik negatif dalam mekanisme homeostatis energi telah dikemukakan. gangguan sekresi hormon metabolik utama seperti insulin dan leptin dapat menjadi predisposisi kenaikan berat badan. Leptin secara primer bekerja pada neuron hipotalamus untuk mengatur keseimbangan energi, transfer leptin ke otak sangat menentukan aksi hipotalamus. Konsentrasi leptin dalam plasma meningkat sebanding dengan IMT.

Ketika jumlah energi lebih besar (dalam bentuk makanan) masuk ke dalam tubuh daripada yang dikeluarkan, maka berat badan tubuh meningkat dan sebagian besar kelebihan energi disimpan dalam bentuk lemak. Oleh karena itu, adipositas yang berlebihan (obesitas)

disebabkan oleh *intake* energi yang melebihi penggunaan energi. Untuk setiap 9,3 Kalori kelebihan energi yang masuk ke dalam tubuh, akan disimpan kira-kira 1 gram lemak. Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan di rongga intraperitoneal. Pada obesitas, hati dan jaringan tubuh lainnya dapat menyimpan sejumlah besar lipid (Hall, 2016).

*White Adipose Tissue* adalah organ yang kompleks dan memiliki peran utama dalam kontrol homeostasis energi. Adiposit tidak hanya bertindak sebagai reservoir penyimpanan dan pemanfaatan energi, tetapi juga merasakan kebutuhan energi dan mengeluarkan faktor parakrin untuk mengatur metabolisme jaringan lainnya. Dalam keadaan energi tinggi di dalam tubuh, leptin disekresikan dari adiposit untuk mengurangi *intake* makanan dan meningkatkan penggunaan energi secara terpusat (Longo *et al.*, 2019). Akan tetapi pada obesitas, WAT mengalami disfungsi berat dan tidak bekerja dengan baik dalam menyimpan kelebihan energi. Keadaan ini menginduksi deposisi lemak ektopik di jaringan lain yang mengganggu regulasi homeostasis glukosa. Peristiwa ini lebih dikenal sebagai "lipotoksisitas". Mekanisme ini menyebabkan resistensi / *Insulin Resistance* (IR) sistemik dan peningkatan risiko DM tipe-2. Terdapat banyak efek merugikan yang dikaitkan dengan perluasan WAT patologis seperti inflamasi, fibrosis, hipoksia, perubahan sekresi adipokin, dan disfungsi mitokondria. Dalam kondisi keseimbangan energi positif yang berkepanjangan, adiposit

memperluas ukuran dan jumlah sel untuk mengkompensasi kebutuhan peningkatan penyimpanan lipid. Sel-sel ini akan mencapai batas dimana tekanan anabolik tambahan tidak dapat diakomodasi lagi karena keterbatasan ekspansi sel dan jaringan. Kondisi ini menyebabkan stres adiposit dan memulai program inflamasi sebagai respons terhadap stres. Berbagai bukti menunjukkan bahwa akumulasi lipid yang berlebihan dalam jaringan ektopik menyebabkan peradangan lokal dan resistensi insulin (Gambar 4), (Longo *et al.*, 2019).



Gambar 4. Ekspansi WAT pada obesitas (Longo *et al.*, 2019).

Akumulasi lemak ektopik di organ tertentu seperti di pankreas dapat berkontribusi terhadap disfungsi sel. Penanda akumulasi lemak ektopik pada manusia adalah peningkatan akumulasi lemak visceral / intraabdominal yang berhubungan dengan obesitas sentral. Terlepas dari IMT, disfungsi jaringan adiposa, peningkatan akumulasi lemak

visceral dan ektopik serta peradangan dapat berkontribusi pada obesitas yang tidak sehat dan resistensi insulin (Longo *et al.*, 2019).

Berbagai studi melaporkan bahwa distribusi lemak sangat terkait dengan resistensi insulin yang merupakan faktor risiko utama DM tipe-2 dan penyakit kardiovaskular (CVD). Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis studi observasional oleh Zhang *et al.* menunjukkan bahwa akumulasi VAT adalah prediktor terkuat resistensi insulin (Zhang *et al.*, 2015). Namun demikian, indeks obesitas (massa lemak total, IMT dan lingkaran pinggang) dan depot jaringan adiposa (intra-abdominal dan total lemak perut) secara signifikan juga berkorelasi dengan resistensi insulin. Studi lainnya menunjukkan bahwa akumulasi lipid dalam SAT perut berkorelasi dengan timbulnya resistensi insulin dan DM tipe-2. Adipositas sentral merupakan faktor risiko penting terjadinya penyakit metabolik dibandingkan adipositas perifer (Longo *et al.*, 2019).

## **5. Komplikasi** (Kinlen, Cody and O'Shea, 2018).

### a. DM tipe-2

Sebagian besar pasien dengan DM tipe-2 mengalami obesitas, epidemi obesitas global sebagian besar menjelaskan ledakan kasus DM tipe-2 selama dua dekade terakhir. Risiko DM tipe-2 meningkat dengan meningkatnya berat badan.

### b. Penyakit kardiovaskular

Anak dengan obesitas memiliki kemungkinan tiga kali lebih

besar mengalami hipertensi daripada anak-anak non-obesitas. Pada orang dewasa, terdapat hubungan linier awal antara IMT dan tekanan darah, penurunan berat badan mengurangi tekanan darah pada sebagian besar individu hipertensi. Selain itu dapat pula terjadi dislipidemia, efek obesitas pada metabolisme lipid adalah peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), trigliserida dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* HDL.

c. Penyakit respirasi

*Obstructive Sleep Apnoe* (OSA) berdampak buruk pada beberapa sistem dan dihubungkan dengan hipertensi, resistensi insulin, disfungsi hati, peradangan sistemik dan dislipidemia. Pada anak-anak, hal itu dapat menyebabkan gagal tumbuh, masalah perilaku, penurunan fungsi intelektual dan risiko morbiditas kardiovaskular yang lebih tinggi. Obesitas telah lama diketahui sebagai faktor patogen utama OSA pada orang dewasa.

d. Penyakit Neurologis

Faktor risiko vaskular seperti hipertensi, dislipidemia, dan diabetes semuanya terkait dengan peningkatan risiko demensia dan penyakit Alzheimer. Meskipun peningkatan IMT berkontribusi pada masing-masing faktor risiko, terdapat hubungan independen yang rumit antara obesitas dan demensia. Lima dari sembilan penelitian melaporkan hubungan independen antara IMT tinggi dan risiko

demensia.

e. Kanker

Obesitas diperkirakan menyumbang 20% dari semua kasus kanker. Sebuah penelitian menyimpulkan obesitas adalah penyebab seperempat hingga sepertiga kanker usus besar, payudara, endometrium, ginjal dan esofagus. Obesitas terkait dengan peningkatan risiko kanker lambung, pankreas, dan kandung empedu, serta leukemia.

## 6. Diagnosis

Pengukuran langsung terhadap kadar lemak tubuh secara langsung dapat dilakukan dengan *Dual Energi X-Ray Absorptiometry* (DEXA), sedangkan pengukuran tidak langsung yang dapat dilakukan berupa pengukuran antropometri IMT, lingkaran pinggang atau *waist circumference* (WC), rasio pinggang-pinggul atau *Waist to Hip Ratio* (WHR), dan persentase lemak tubuh yang diperkirakan melalui ketebalan lipatan kulit atau *Skinfold thickness* (SFT), (Ghesmaty Sangachin, Cavuoto and Wang, 2018).

a. Indeks Massa Tubuh

Salah satu metode skrining obesitas adalah IMT, sementara penentuan diagnosa didasarkan dari kombinasi IMT dan

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{[\text{Tinggi Badan (m)}]^2}$$

pengukuran langsung terhadap massa adiposa tubuh. Selain itu, konfirmasi klinis diperlukan untuk memastikan apakah peningkatan nilai IMT merupakan indikasi kelebihan adipositas. Oleh karena itu, evaluasi dan diagnosis harus melibatkan kedua komponen (Timothy Garvey, 2019). Berikut merupakan rumus perhitungan IMT:

Terdapat kekurangan dalam pengukuran secara tidak langsung pada IMT. IMT tidak dapat membedakan antara lemak, otot, atau massa tulang sehingga rentan terhadap kesalahan klasifikasi, terutama pada subjek yang berotot (Timothy Garvey, 2019).

Indonesia menggunakan klasifikasi berat badan lebih dan obesitas sesuai kriteria Asia Pasifik yaitu berat badan kurang (IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), berat badan normal (IMT =  $18,5\text{-}22,9 \text{ kg/m}^2$ ), berat badan lebih (IMT  $>23\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), dan obesitas (IMT  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) (Tabel 1), (WHO, 2000).

Penelitian oleh Kurniawan et al., 2018 di Makassar terhadap 140 pria dewasa muda didapatkan nilai *cut-off* IMT pada obesitas sebesar  $24,93 \text{ kg/m}^2$  (L. Kurniawan et al., 2018) dan penelitian terhadap 80 wanita dewasa muda oleh L. Kurniawan et al., 2020, didapatkan nilai *cut-off* IMT pada obesitas sebesar  $24,95 \text{ kg/m}^2$  (Kurniawan et al., 2020). Kedua nilai *cut-off* dari penelitian di atas untuk mendefinisikan resistensi insulin karena hampir mendekati kriteria klasifikasi obesitas menurut WHO untuk populasi Asia Pasifik (IMT  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ).

Tabel 1. Klasifikasi IMT pada Asia Pasifik Dewasa

Klasifikasi	IMT(kg/m <sup>2</sup> )	Risiko ko-morbiditas	
		Lingkar Pinggang	
		< 90 cm (Laki-laki) < 80 cm (Perempuan)	≥ 90 cm (Laki-laki) ≥ 80 cm (Perempuan)
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (resiko meningkat pada masalah klinis lain)	Sedang
Normal	18,5-22,9	Sedang	Meningkat
Berat badan lebih:	≥23		
Berisiko	23-24,9	Meningkat	Moderat
Obesitas I	25-29,9	Moderat	Berat
Obesitas II	≥30	Berat	Sangat berat

Sumber: (WHO, 2000)

#### b. Lingkar Pinggang

Lingkar pinggang merupakan indikator yang lebih baik dibandingkan IMT dan WHR untuk mengukur obesitas sentral. Pengukuran WC mudah dilakukan dan lebih berkorelasi kuat dengan kandungan lemak intraabdomen serta faktor risiko kardiovaskular. Namun, lokasi yang direkomendasikan untuk pengukuran WC bervariasi. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Federasi Diabetes Internasional (IDF) menyarankan untuk mengukur WC pada bidang horizontal di tengah antara tulang rusuk terendah dan krista iliaka. Pengukuran ini menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi, kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm,

pasien diminta untuk tidak menahan perutnya dan diukur memakai pita dengan tegangan pegas yang konstan (Ma *et al.*, 2013).

Hasil pengukuran lingkaran pinggang menurut etnis yang digunakan dalam mengidentifikasi orang dewasa dengan peningkatan risiko CVD telah dikembangkan. Kisaran ukuran lingkaran pinggang dengan risiko tinggi untuk pria dewasa adalah (80-98 cm) dan wanita (80-96 cm) sangat bervariasi antar etnis. Hal ini kembali menegaskan perlunya nilai lingkaran pinggang yang lebih spesifik menurut etnis (Tabel 2) (Ross *et al.*, 2020). Secara umum karakteristik orang Asia adalah kecil dan kurus serta memiliki persentase lemak tubuh lebih banyak dibandingkan etnis Kaukasia dengan IMT yang sama, WHR lebih besar dan memiliki kecenderungan distribusi lemak tubuh secara sentral (Suwitra, 2014).

Tabel 2. *Cut-off* lingkaran pinggang untuk kelompok etnis berbeda berdasarkan rekomendasi IDF

Populasi	Pria	Wanita
Eropa	> 94 cm	> 80 cm
Asia Selatan, Cina dan Jepang	> 90 cm	> 80 cm

Sumber: (WHO, 2011)

Penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan *et al.*, 2018 dan 2020 di Makassar, didapatkan nilai *cut-off* Lingkaran pinggang pada pria dewasa muda dengan obesitas dan wanita dewasa muda dengan

obesitas secara berturut-turut sebesar 91,5 cm dan 83,5 cm. (L. B. Kurniawan *et al.*, 2018; Kurniawan *et al.*, 2020) Kedua nilai *cut-off* di atas memenuhi kriteria lingkaran pinggang berdasarkan rekomendasi *International Diabetes Federation* (IDF).

c. Rasio lingkaran pinggang-pinggul (RLPP) atau *Waist to hip ratio* (WHR)

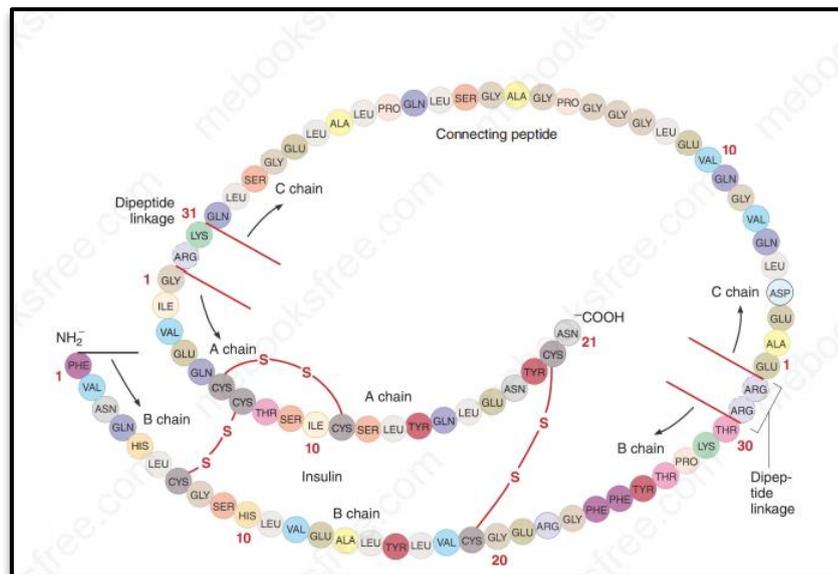
Rasio lingkaran pinggang-pinggul merupakan salah satu pengukuran antropometri yang baik untuk obesitas sentral dan dapat digunakan untuk deteksi dini pada risiko suatu penyakit yang meliputi jantung, tekanan darah tinggi, hiperkolesterolemia, DM dan dislipidemia (Huang *et al.*, 2015). Menurut WHO, batasan WHR untuk obesitas abdominal adalah pria >0,90 dan wanita >0,85 (WHO, 2011).

## **B. Insulin dan Resistensi Insulin**

Insulin dikode oleh lengan pendek kromosom 11 dan disintesa oleh sel  $\beta$  dari islet pankreas Langerhans sebagai proinsulin. Proinsulin disintesis di ribosom-Retikulum Endoplasma kasar dari mRNA sebagai pre-proinsulin. Pre-proinsulin dibentuk melalui sintesa signal peptide. Pelepasan signal peptida akan membentuk proinsulin di Retikulum Endoplasma. Vesikel sekretori akan mengirim proinsulin dari retikulum endoplasma ke badan golgi. Di badan golgi, proinsulin akan diberikan tambahan zink dan kalsium yang akan menyebabkan bentukan heksamer proinsulin yang tidak larut air.

Enzim di luar badan golgi akan merubah proinsulin menjadi insulin dan C-peptide. (Wilcox, 2005)

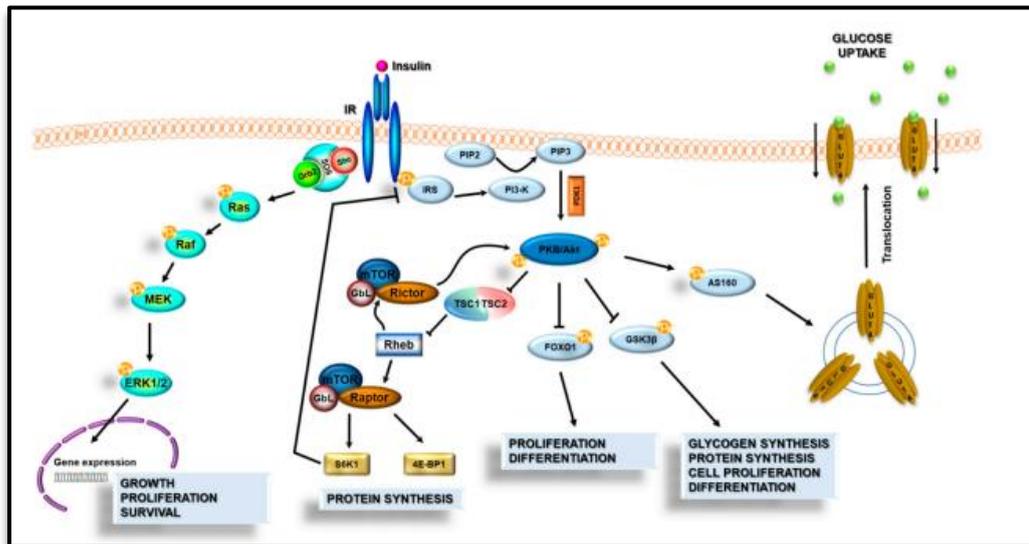
Insulin adalah protein yang terdiri dari 51 asam amino yang terkandung dalam dua rantai peptida: rantai A, dengan 21 asam amino; dan rantai B, dengan 30 asam amino. Rantai tersebut dihubungkan oleh dua jembatan disulfida (Gambar 5). Selain itu, terdapat jembatan disulfida *intra-chain* menghubungkan posisi 6 dan 11 dalam rantai A. Insulin manusia memiliki berat molekul 5808. Insulin endogen memiliki waktu paruh di dalam sirkulasi sekitar 3 sampai 5 menit. Insulin didegradasi terutama oleh insulinase di hati, ginjal, dan plasenta. Sekali melewati hati, akan menghilangkan sekitar 50% insulin plasma (Gardner and Shoback, 2018).



Gambar 5. Struktur peptida C proinsulin manusia dan molekul insulin yang terhubung di dua tempat oleh tautan dipeptide (Gardner and Shoback, 2018).

Pankreas manusia mengeluarkan sekitar 30 unit insulin per hari ke dalam sirkulasi portal orang dewasa normal dengan waktu kurang lebih 5 menit. konsentrasi basal dari insulin dalam darah perifer manusia puasa rata-rata 10  $\mu\text{U}/\text{mL}$  (0.4 ng/mL, or 61 pmol/L). Pada subjek kontrol normal, insulin jarang naik di 100  $\mu\text{U}/\text{mL}$  (610 pmol/L) setelah makan. Setelah konsumsi makanan, konsentrasi insulin perifer meningkat dalam 8 hingga 10 menit, mencapai konsentrasi puncak dalam 30 hingga 45 menit, dan kemudian dengan cepat menurun ke nilai dasar dalam 90 sampai 120 menit setelah makan (Gardner and Shoback, 2018).

Insulin memfasilitasi penyerapan glukosa seluler di jaringan perifer (hati, jaringan adiposa, dan otot rangka) dengan mengaktifkan jalur *phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (AKT)*. (Gardner and Shoback, 2018). Dalam kondisi normal, insulin berikatan dengan reseptornya dan mengaktifkan dua jalur transduksi sinyal utama: jalur yang bergantung pada PI3K-AKT yang disebutkan sebelumnya dan MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) jalur kinase, (Gambar 6) (Litwiniuk *et al.*, 2021).



Gambar 6. Skema jalur transduksi sinyal insulin (Litwiniuk et al., 2021).

Selanjutnya, insulin dapat terikat tidak hanya pada bentuk klasik reseptor insulin tetapi juga dapat berinteraksi dengan homolog *insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R) atau dengan reseptor insulin-IGF1R heterodimer (Litwiniuk et al., 2021).

Pengikatan insulin ke reseptor insulin memicu fosforilasi dan aktivasi substrat reseptor insulin (IRS), yang pada gilirannya membentuk tempat untuk mengikat *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) pada membran sel. Selanjutnya, PI3K mengubah fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP2) menjadi fosfatidilinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) yang merupakan *second messenger* untuk mengaktifkan phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1), dan merekrut protein kinase B (PKB/AKT) ke membran sel. Akibatnya, PKB/AKT yang diaktifkan mengontrol banyak jalur dan mengatur berbagai proses seperti pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, sel kelangsungan hidup, dan proses metabolisme. Jalur Protein kinase yang

diaktifkan oleh Ras-mitogen mengakibatkan aktivasi gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel, proliferasi, dan kelangsungan hidup (Litwiniuk *et al.*, 2021).

Resistensi insulin ditandai dengan gangguan kerja insulin. Secara klasik, keadaan resistensi insulin didefinisikan sebagai gangguan penyerapan glukosa dalam otot dan peningkatan produksi glukosa endogen oleh hati yang mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun postprandial. Namun, secara lebih luas keadaan resisten insulin juga ditandai dengan gangguan kerja insulin pada metabolisme lipid (seperti peningkatan lipolisis pada adiposit) atau pada metabolisme protein (seperti gangguan sintesis protein di otot). Resistensi insulin juga mempengaruhi fungsi organ lain seperti pembuluh darah (vasokonstriksi/hipertensi); otak (peningkatan *intake* kalori); pankreas (penurunan massa sel beta dan penginderaan glukosa) dan tulang (menurunnya massa dan kekuatan tulang).

Resistensi insulin dapat terjadi pada sel hepar, jaringan otot dan jaringan adiposa. Resistensi insulin di hepar bersifat selektif, yaitu insulin tidak mampu menekan glukoneogenesis dan terjadi penurunan sintesis glikogen tetapi tetap menstimulasi sintesis asam lemak, sehingga bermanifestasi sebagai hiperglikemia dan hipertrigliserida. Resistensi insulin pada jaringan otot menyebabkan penurunan *uptake* glukosa darah untuk diubah menjadi sumber energi, sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan pemecahan

trigliserida (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi darah. Pada keadaan resistensi insulin, sel  $\beta$  pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia (Asman, 2006; Hardy, Czech and Corvera, 2012; Newsholme *et al.*, 2014).

### C. Obesitas Sentral dan Resistensi Insulin

Hubungan obesitas sentral dengan kejadian DM tipe-2 telah diketahui sejak beberapa dekade terakhir. Beberapa penelitian epidemiologi memperlihatkan risiko DM tipe-2 dan resistensi insulin tergantung oleh total adiposit (Kumar, 2018). Adiposit yang mengalami hipertrofi akan menyebabkan hipoksia lokal pada Retikulum Endoplasma (RE) sel, kematian adiposit, dan infiltrasi makrofag. Jika hal ini terus terjadi, sekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-1, IFN $\gamma$ , dan *monocytes chemoattractant protein* (MCP)-1 akan meningkat dan mengakibatkan terjadinya inflamasi lokal maupun sistemik yang dapat mengganggu pensinyalan insulin (Item and Konrad, 2012). Saat sitokin pro-inflamasi dilepaskan, kejadian tersebut akan memicu aktivasi dari c-Jun N-terminal kinase (JNK) dan I $\kappa$ B kinase (IKK). c-Jun N-terminal kinase dan IKK dapat menyebabkan kejadian resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi serin yang bersifat inhibisi terhadap *Insulin Receptor Substrate* (IRS)-1, yang merupakan kunci dari kaskade pensinyalan insulin. JNK dan IKK juga bekerja dengan meningkatkan aktivasi transkrip gen inflamasi

seperti iNOS. Aktivasi iNOS menyebabkan peningkatan produksi Nitrit Oksida (NO) dan pembentukan derivat peroksinitrit (ONOO) yang reaktif. NO dan ONOO dianggap sebagai penghambat pensinyalan insulin dengan melakukan nitrasi IRS-1, fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) dan Akt, yang merupakan kunci terjadinya translokasi transporter glukosa 4 (GLUT4) ke permukaan sel dan aktivasi transport glukosa dalam miosit (Tchernof and J.-P. Després, 2013).

Penghambatan ikatan insulin dengan reseptornya, menyebabkan kadar insulin dalam darah terus meningkat atau hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia yang berkepanjangan ini akan mengaktifasi jalur protein kinase mTOR/S6K1 dan menyebabkan resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi IRS-1. Aktivasi jalur protein kinase mTOR ini juga menghambat IRS-1 dari aktivasi fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) dan Akt. PI3K dan Akt merupakan dua efektor metabolisme insulin. Sehingga hal tersebut mengakibatkan resistensi insulin dan penurunan klirens insulin (Tchernof and J.-P. Després, 2013).

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

Resistensi insulin merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar insulin. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan lemak. Kondisi resistensi insulin meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas akibat sindroma metabolik, DM tipe-2 serta

penyakit kardiovaskuler. Deteksi dini resistensi insulin sangat penting untuk pencegahan dan tatalaksana penyakit degeneratif (Ormazabal *et al.*, 2018).

*Euglycemia clamp* merupakan baku emas untuk diagnosis resistensi insulin, akan tetapi pemeriksaan ini sangat mahal, bersifat invasif dan membutuhkan keahlian khusus. Nilai HOMA-IR kemudian menggantikan *euglycemia clamp* dalam mendeteksi resistensi insulin. Akan tetapi tidak semua fasilitas kesehatan memiliki sumberdaya untuk memeriksa kadar insulin plasma sebagai komponen perhitungan HOMA-IR. Pemeriksaan kadar insulin merupakan pemeriksaan yang relatif mahal di Indonesia. Biomarker pengganti yang lebih murah dan tersedia luas akan tetapi tetap akurat untuk memprediksi resistensi insulin sangat dibutuhkan (Lansang, Williams and Carroll, 2001; Borai *et al.*, 2011). Rumus perhitungan nilai HOMA-IR adalah sebagai berikut:

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

atau

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

*Cut-off* HOMA-IR bervariasi berdasarkan ras, usia, jenis kelamin, penyakit dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. Kesepakatan internasional mengenai *Cut-off* untuk menentukan resistensi insulin baik pada dewasa maupun remaja berdasarkan indeks HOMA-IR belum dicapai hingga saat ini (Tang *et al.*, 2015; Ikezaki *et al.*, 2016)

Tabel 3. Nilai cut-off HOMA-IR dalam literatur

Lokasi dan Tahun	Jumlah Sampel	Karakteristik Populasi	Nilai Batas	Kriteria
Swedia, 2000	n=4.816	Populasi sehat	<b>2,0</b>	Persentil ke-75
Perancis, 2002	n=1.153	Usia: 35–64 tahun, populasi sehat	<b>3,8</b>	Persentil ke-75
Kaukasus, 2006	n=1.156	Populasi <i>rural</i> , non diabetes	<b>2,29</b>	Persentil ke-75
Brazil, 2006	n=1.317	Usia: 40±12 tahun, IMT: 34±10 kg/m <sup>2</sup>	<b>2,77</b>	Persentil ke-90
Amerika Serikat, 2008	n=2.804	Usia ≥ 20 tahun, IMT dan GDP normal	<b>2,73</b>	Persentil ke-66
Iran, 2010	n=3.071	Dewasa, usia 25–64 tahun	<b>3,875</b>	Kurva ROC
Iran, 2011	n=1.036	Wanita usia reproduktif	<b>2,63</b>	Persentil ke-95
Jepang, 2012	n=6.868	Subyek non diabetes	<b>1,7</b>	Kurva ROC
Cina, 2013	n=3.203	Usia: 6–18 tahun (anak dan remaja)	<b>3,0</b>	Persentil ke-95
Portugis, 2014	n=1.784	Subyek non diabetes di bangsal Kardiologi, IMT < 25 kg/m <sup>2</sup> , GDP < 100 mg/dL	<b>2,33</b>	Persentil ke-90

Sumber: *Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future (Tang et al., 2015).*

Keterangan: IMT = Indeks Massa Tubuh (kg/m<sup>2</sup>)  
 GDP = Glukosa Darah Puasa (mg/dL)  
 ROC = Receiver Operating Characteristic

. Penelitian oleh Kurniawan et al, melaporkan bahwa indeks HOMA-IR pada pria dengan obesitas sentral lebih tinggi dibandingkan tanpa obesitas sentral). Penelitian lain yang dilakukan oleh Kurniawan et al, pada subjek wanita non menopause menemukan bahwa HOMA-IR berkorelasi positif dengan lingkar pinggang, IMT, berat badan, lemak viseral dan persen lemak tubuh (Kurniawan et al., 2020).

### **E. *Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)*, Obesitas Sentral dan Resistensi Insulin**

*Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)* adalah hormon polipeptida terdiri dari 70 asam amino dengan efek endokrin, parakrin, dan autokrin yang memiliki kesamaan struktural (>60 %) dengan proinsulin serta memberikan respons hipoglikemik yang hampir serupa. IGF-1 terutama diproduksi oleh hati (75% dari IGF-1 yang bersirkulasi) melalui stimulasi GH dan insulin di hati. Sebaliknya, IGF-1 dapat bertindak memberikan sinyal umpan balik penghambatan terhadap sekresi GH di hipotalamus dengan merangsang produksi somatostatin di hipofisis (Sandhu *et al.*, 2002; Friedrich, Thuesen, Jørgensen, *et al.*, 2012). *Insulin-like Growth Factor-1* juga diproduksi secara lokal di semua jaringan tubuh, Nilai normal hormon ini pada manusia adalah 150-250 µg /L (D'Ercole, Stiles and Underwood, 1984).

*Insulin-like Growth Factor-1* secara umum dikenal sebagai faktor pertumbuhan dan diferensiasi, namun belakangan ini terungkap peran lain yang tidak berhubungan dengan aksi dalam proses pertumbuhan. Aksis sinyal IGF-1, GH, dan insulin dapat informasi kepada sel sehingga dapat terjadi apoptosis / penuaan sel atau sebaliknya sel menjadi tumbuh dan berdiferensiasi. *Insulin-like Growth Factor-1* juga diketahui memiliki efek perlindungan terhadap sel terhadap kemungkinan efek yang merusak akibat peningkatan metabolisme. Efek anti inflamasi IGF-1 dapat dianggap sebagai faktor penting yang melindungi jaringan dari kerusakan sel yang diakibatkan oleh mediator pro-inflamasi pada penyakit kronis seperti

obesitas. Sebagaimana telah diketahui bahwa sitokin proinflamasi diproduksi oleh adiposa jaringan pada obesitas mengganggu pensinyalan nutrisi dan berakibat terjadinya ke sindrom metabolik dan DM tipe-2. Selain itu, saat ini diketahui bahwa sitokin pro inflamasi juga dapat mengganggu pensinyalan IGF-1 yang menyebabkan fosforilasi residu serin pada molekul *insulin related substrate* (IRS) sehingga menghambat ikatannya dengan IGF-1R. kejadian ini menyebabkan hambatan fungsi IGF-1 (Aguirre *et al.*, 2016).

Temuan-temuan secara umum menyatakan bahwa pasien obesitas yang memenuhi kriteria sindrom metabolik dan dengan kadar plasma IGF-1 yang rendah cenderung meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih buruk daripada mereka yang memiliki level IGF-1 normal hingga normal-tinggi. Namun demikian, rendahnya kadar IGF-1 yang bersirkulasi juga dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin, intoleransi glukosa dan DM tipe-2 (Saydah, Ballard-Barbash and Potischman, 2009; Aguirre *et al.*, 2016).

*Insulin-like Growth Factor-1* mempengaruhi metabolisme glukosa dengan meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan perifer tertentu. pemberian IGF-1 eksogen telah terbukti mengurangi kadar glukosa serum tidak hanya pada individu yang sehat, tetapi juga pada mereka yang mengalami resistensi insulin (Schmid *et al.*, 2005). Ketika terjadi pembatasan kalori, maka sintesis IGF-1 di hati menjadi lebih sedikit dan tidak terpengaruh terhadap stimulasi GH. Proses ini berfungsi untuk

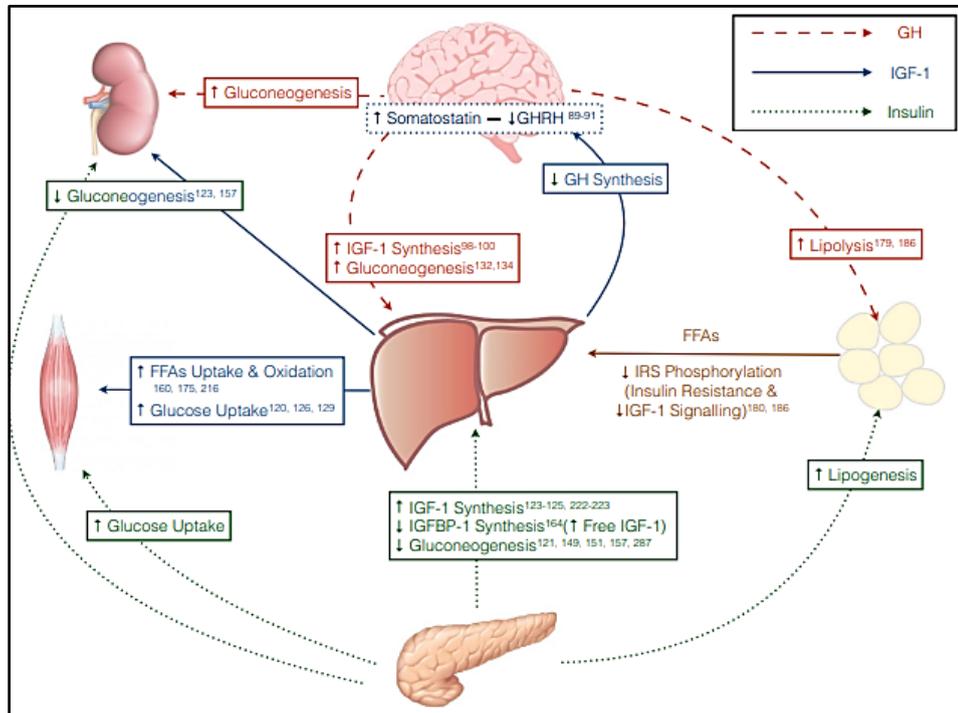
membatasi pertumbuhan dan sintesis protein ketika kemampuan ketersediaan nutrisi terganggu. Setelah makan, respons GH dan sintesis IGF-1 dimulai kembali.

Ketika karbohidrat yang dicerna tidak mencukupi, akan terjadi penurunan konsentrasi insulin vena porta yang menyebabkan penurunan Sintesis IGF-1 oleh hati. IGF-1 mengurangi kadar GH serum (melalui umpan balik negatif somatostatin di hipofisis) yang pada gilirannya menekan kerja GH di hati, sehingga meningkatkan kerja insulin di organ ini (Gambar 7). Pada jaringan lemak dan hati, GH merangsang sintesis subunit p85 dari PI3K yang menyebabkan penekanan aktivitas subunit p110. Dengan demikian aktivitas ini bersifat antagonis terhadap aksi insulin (Cornford *et al.*, 2012). Oleh karena itu, IGF-1 dapat secara tidak langsung memodulasi metabolisme karbohidrat melalui penekanan GH dan peningkatan kerja insulin (Aguirre *et al.*, 2016). Selama periode postprandial terjadi peningkatan IGF-1 yang bersirkulasi bebas melalui supresi sekresi IGFBP-1 yang diinduksi insulin (Frystyk, 2004).

*Insulin-like Growth Factor-1* diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan mensupresi insulin dan mempengaruhi sekresi GH serta meningkatkan pensinyalan insulin yang secara tidak langsung mengurangi fluks FFA (Aguirre *et al.*, 2016)

Pada keadaan patologis, seperti peningkatan resistensi insulin, terjadi penurunan jumlah reseptor secara signifikan, sehingga menyebabkan

gangguan terhadap IGF-1 dalam perannya memetabolisme glukosa (Clemmons, 2006; Aguirre *et al.*, 2016)



Gambar 7. Efek metabolik IGF-1, GH, dan insulin dalam kondisi fisiologis pada organ target (Aguirre *et al.*, 2016).

Pada kondisi resistensi insulin, terjadi peningkatan lipolisis di hati dan jaringan adiposa yang mengakibatkan peningkatan pelepasan FFA. Jaringan yang sensitif terhadap lipid (hati, tulang dan otot jantung) akan meningkatkan fosforilasi serin dari IRS. Fosforilasi tersebut menyebabkan blokade residu tirosin di IRS, sehingga fungsi IGF-1 tidak berjalan sebagaimana mestinya. Hati mengambil semua FFA yang bersirkulasi, yang kemudian mengganggu pensinyalan insulin dan IGF-1 (seperti dijelaskan di atas) dan menyebabkan hepatic steatosis (Frystyk, 2004; Aguirre *et al.*, 2016).

Hepar adalah tempat utama produksi IGF-1, ketika steatosis berkembang dapat terjadi penurunan sensitivitas insulin, keparahan steatosis pada berbagai tahap resistensi insulin dan sindrom metabolik tampaknya berkorelasi dengan tingkat penurunan IGF-1 (Oh *et al.*, 2012)..

Kadar serum IGF-1 yang rendah menunjukkan penurunan produksi yang disebabkan karena penurunan sekresi GH pada pasien obesitas (Rasmussen, 2010). Tingginya kadar FFA dan insulin pada kondisi resistensi insulin memberi umpan balik negatif ke kelenjar pituitari untuk menurunkan sintesis GH yang diikuti dengan penurunan konsentrasi IGF-1 plasma. Konsentrasi IGF-1 plasma yang rendah telah dilaporkan secara signifikan terkait dengan sensitivitas insulin (Bancu *et al.*, 2016)

Penurunan kadar IGF-1 bersirkulasi secara independen terkait dengan hiperglikemia dan resistensi insulin pada orang dewasa Sebaliknya, kadar normal maupun peningkatan IGF-1 yang bersirkulasi berkorelasi dengan peningkatan kadar adiponektin dan ditemukan penurunan sindrom metabolik (Oh *et al.*, 2012).

Pemberian kortikosteroid dapat menyebabkan penurunan sensitivasi insulin dan IGF-1 di otot sehingga menurunkan uptake glukosa, sedangkan di hepar kortikosteroid akan meningkatkan gluconeogenesis (Geer, Islam and Buettner, 2014). Peningkatan insulin dan IGF-1 dapat terlihat pada pasien dengan keganasan, keduanya berperan sebagai faktor mitogenik dan anti-apoptotik terhadap sel kanker (Djiogue *et al.*, 2013)