

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN RESISTENSI
INSULIN PADA ANAK OBES**

***RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND INSULIN
RESISTANCE IN OBESE CHILDREN***



PUTRI LESTARI GABRILASARI

C110215104

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN
RESISTENSI INSULIN PADA ANAK OBES**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai
Gelar Spesialis Anak

Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh
PUTRI LESTARI GABRILASARI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR
HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN
RESISTENSI INSULIN PADA ANAK OBES

Disusun dan diajukan oleh :

PUTRI LESTARI GABRILASARI

Nomor Pokok : C110215104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir
pada tanggal 30 Juni 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :
Komisi Penasihat,



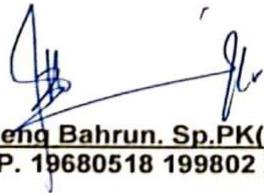
Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK
Ketua



Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

a.n Dekan Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan Bidang
Akademik Riset dan Inovasi



dr. Ulenq Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putri Lestari Gabrilasari

Nomor Mahasiswa : C110215104

Program Studi : Biomedik/Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, September 2020

Yang menyatakan,



Putri Lestari Gabrilasari

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, SpA(K), Sp. GK** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **dr. Ratna Dewi Artati, SpA(K), MARS, Dr. dr. Ema Alasiry, SpA(K), dan Dr. dr. St Aizah Lawang, M.Kes, SpA(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penuls menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua saya ayahanda **Drs. Sutiknyo, MM** dan ibunda **Sri Hariyanti** serta kedua mertua saya bapak **YM. Subandriyo** dan ibu **Retno Peni** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Suami tercinta saya **Kapten Kal. Prasetiyo Rizky Nugroho, S.ST.Han** dan anak kesayangan saya **Fransiska Renata Kysar** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara – saudara kandung saya **dr. Ayuning Tyas Puspitasari, MARS** dan **Bimo Wicaksono, ST** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2015 : **dr. M. Farid Huzein, Sp.A, dr. Nurul Hidayani, dr. Faisal Ambar, dr. Andi Rasdiana, dr. Juanita Aileen Widodo, dr. Azhar Kurniawan** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, September 2020

Putri Lestari Gabrilasari

ABSTRAK

Pendahuluan. Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin pada anak dan remaja. Pada obesitas terjadi peningkatan asam lemak bebas dan berbagai hormon serta sitokin yang dilepaskan oleh jaringan adiposa mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Selain itu, pada obesitas dapat terjadi defisiensi vitamin D yang dikaitkan dengan kejadian resistensi insulin yang lebih tinggi.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan defisiensi vitamin D dengan kejadian resistensi insulin pada anak obes.

Metode. Penelitian ini merupakan jenis penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada Desember 2019 sampai Februari 2020 dengan sasaran siswa SMP dan SMA di kota Makassar berusia 11 sampai 17 tahun yang memenuhi kriteria obesitas. Sampel penelitian dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D (kadar 25-hidroksi vitamin D \leq 20 ng/ml) dan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D (kadar 25-hidroksi vitamin D $>$ 20 ng/ml).

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan frekuensi kejadian resistensi insulin pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D sebanyak 28 (54,9%), dibandingkan dengan kelompok anak tidak defisiensi vitamin D sebanyak 10 (22,2%). Analisis statistik ditemukan frekuensi kejadian resistensi insulin pada kelompok anak defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) $OR = 4,261$ (CI 95% 1,744 – 10,411).

Kesimpulan. Risiko kejadian resistensi insulin pada anak obes yang mengalami defisiensi vitamin D lebih besar 4,261 kali dibandingkan anak obes tidak defisiensi vitamin D.

Kata kunci : defisiensi vitamin D, resistensi insulin, anak obes

ABSTRACT

Background. Obesity represents the major risk factor for development of insulin resistance during childhood and adolescence. In obesity, there is an increase of free fatty acids, various hormones and cytokines released by adipose tissue, resulting in insulin resistance. Besides, vitamin D deficiency in obesity associated with a higher incidence of insulin resistance.

Objective. This aims of the research was to determine the correlation between vitamin D deficiency and the incidence of insulin resistance in obese children.

Method. This research is a cross sectional study. The study was conducted in December 2019 to February 2020 in Junior high school and Senior high school students in Makassar ranging from 11 to 17 years who met the criteria for obesity. The study sample was divided into two groups, i.e groups of obese children with vitamin D deficiency (levels of 25 (OH) \leq 20 ng/ml) and groups of obese children without vitamin D deficiency (levels of 25 (OH) $>$ 20 ng/ml)

Results. The results of the research showed the frequency of insulin resistance in the group of children with vitamin D deficiency was 28 (54.9%), compared with a group of children without vitamin D deficiency was 10 (22.2%). Statistical analysis found the frequency of the occurrence of insulin resistance in the group of vitamin D deficiency children more than the group of obese children without vitamin D deficiency with a value of $p = 0.001$ ($p < 0.05$) OR = 4,261 (95% CI 1.744 – 10.411).

Conclusion. The group of obese children with vitamin D deficiency has 4,261 times experiencing insulin resistance compared to obese children without vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D deficiency, insulin resistance, obese children

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	6
I.3.1. Tujuan Umum.....	6
I.3.2. Tujuan Khusus	6
I.4. Hipotesis	6
I.5. Manfaat Penelitian.....	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Obesitas.....	8
II.1.1. Definisi	8
II.1.2. Penilaian Obesitas.....	8
II.1.3. Prevalensi.....	10
II.1.4. Klasifikasi Obesitas	11
II.1.5. Faktor yang Mempengaruhi Obesitas pada Anak	12
II.1.6. Komplikasi.....	16
II.2. Vitamin D	19
II.2.1. Sintesis dan Metabolisme Vitamin D	19

II.2.2. Sistem Endokrin Vitamin D	21
II.2.3. Makanan Sumber Vitamin D	22
II.2.4. Defisiensi Vitamin D	24
II.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Defisiensi Vitamin D	25
II.2.6 Komplikasi Terapi Vitamin D	28
II.3. Resistensi Insulin	28
II.3.1. Definisi	28
II.3.2. Metode Penentuan Resistensi Insulin.....	30
II.3.3. Faktor yang Mempengaruhi Resistensi Insulin	31
II.3.4. Resistensi Insulin pada Obesitas.....	35
II.4. Hubungan antara Obesitas dengan Defisiensi Vitamin D pada anak.....	40
II.5. Hubungan antara Kejadian Resistensi Insulin dengan Defisiensi Vitamin D pada Anak Obes	42
II.6. Kerangka Teori	48
BAB III. KERANGKA KONSEP	49
BAB IV. METODE PENELITIAN	
IV.1. Desain Penelitian.....	51
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	51
IV.3. Populasi Penelitian	51
IV.3.1 Populasi Target	51
IV.3.2 Populasi Terjangkau	51
IV.3.3 Sampel Penelitian	52
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	52
IV.4.1. Pemilihan Sampel.....	52

IV.4.2. Perkiraan Besar Sampel	54
IV.4.3. Cara Pengambilan Sampel	55
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	62
IV.5.1. Kriteria Inklusi	62
IV.5.2. Kriteria Eksklusi	62
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	63
IV.7. Cara Kerja	63
IV.7.1. Alokasi Subjek	63
IV.7.2. Cara Penelitian	64
IV.7.3. Prosedur Penelitian	65
IV.7.3.1 Pencatatan Data Sampel.....	65
IV.7.3.2 Prosedur Pemeriksaan	66
IV.7.4. Skema Alur Penelitian	69
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	70
IV.8.1. Identifikasi Variabel.....	70
IV.8.2. Klasifikasi Variabel.....	70
IV.8.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran	70
IV.8.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya.....	70
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	71
IV.9.1. Definisi Operasional.....	71
IV.9.2. Kriteria Obyektif	74
IV.10 Analisis Uji Reabilitas dan Validitas dalam Mengukur Berat Badan dan Tinggi Badan.....	74

IV.10.1. Analisis Uji Reabilitas dalam Mengukur Berat Badan.....	74
IV.10.2. Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Berat Badan	76
IV.10.3. Analisis Uji Reabilitas dalam Mengukur Tinggi Badan....	77
IV.10.4. Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Tinggi Badan.....	78
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data.....	79
IV.11.1. Analisis Univariat	79
IV.11.2. Analisis Bivariat	79
BAB V. HASIL PENELITIAN	
V.1. Jumlah Sampel.....	81
V.2. Karakteristik Sampel.....	83
V.3. Analisis Hasil Penelitian	88
BAB VI. PEMBAHASAN	89
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	101
VII.1. Kesimpulan	101
VII.2. Saran	101
DAFTAR PUSTAKA.....	103
LAMPIRAN	107

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Karakteristik obesitas idiopatik dan endogen	11
2. Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion	55
3. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	56
4. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII.....	57
5. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	57
6. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII.....	58
7. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX	58
8. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX	59
9. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I.....	59
10. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I	60
11. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II.....	60
12. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II	61
13. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III.....	61
14. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III	62
15. Uji reabilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur berat badan.....	75
16. Analisis validitas pengukuran berat badan <i>inter-examiner</i>	76
17. Uji korelasi Person verifikator dan peneliti.....	76
18. Uji reabilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur tinggi badan	77
19. Analisis validitas pengukuran tinggi badan inter-examiner	78
20. Uji korelasi Pearson verifikator dan peneliti.....	78
21. Karakteristik sampel penelitian	83

22. Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes84
23. Nilai rerata umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes85
24. Analisis frekuensi kejadian resistensi insulin berdasarkan jenis kelamin pada anak obes86
25. Nilai rerata umur pada kelompok resistensi insulin dan kelompok tidak resistensi insulin pada anak obes87
26. Analisis frekuensi kejadian resistensi insulin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes88

DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
1. Sintesis Vitamin D.....	20
2. Representasi diagramatik dari regulasi endokrin vitamin D dan konsentrasi kalsium di plasma	22
3. Mekanisme aksi vitamin D	25
4. Obesitas yang mencetuskan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa menyebabkan resistensi insulin	37
5. Jalur sinyal inflamasi dan <i>fatty acid</i> terkait dengan resistensi insulin.....	39
6. Transport glukosa intrasel yang dipengaruhi vitamin D	43
7. Hubungan antara Vitamin D dengan Resistensi Insulin	47

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AP1	: <i>Activator Protein 1</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ASI	: Air Susu Ibu
ATM	: <i>Adipose Tissue Macrophage</i>
BB	: Berat Badan
Ca ²⁺	: ion calcium
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CDC	: <i>The Centers for Disease Control and Prevention</i>
CYP1alpha	: sitokrom 1-alpha
CYP24	: Sitokrom P24
CYP27B1	: Sitokrom 27B1
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DBP	: <i>Vitamin D Binding Protein</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FGF-23	: <i>Fibroblast Growth Factor-23</i>
FSIVGTT	: <i>Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
GPT	: Glukosa Puasa Terganggu
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>

HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance</i>
IGF-I	: <i>Insulin-like Growth Factor-I</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
IU	: <i>International Unit</i>
I κ BK	: <i>Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B Kinase</i>
JNK	: <i>c-Jun N-Terminal Kinase</i>
Kemenkes	: <i>Kementerian Kesehatan</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MUFA	: <i>Monounsaturated Fatty Acid</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIDDM	: <i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apneu</i>
PPAR- δ	: <i>Peroxisome Proliferator Activator Receptor-δ</i>
PPDSA	: <i>Program Pendidikan Dokter Spesialis Anak</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
QUICKI	: <i>Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index</i>
RHM	: <i>Recruited Hepatic Macrophage</i>

Risikesdas	: Riset Kesehatan Dasar
SAFA	: <i>Saturated Fatty Acid</i>
SAT	: <i>Subcutaneous Adipose Tissue</i>
SD	: Sekolah Dasar
SEANUTS	: <i>South East Asian Nutrition Survey</i>
Sel Treg	: Sel T regulatori
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
TB	: Tinggi Badan
TB/U	: Tinggi Badan sesuai Umur
TGN	: Toleransi Glukosa Normal
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TH	: sel T- <i>Helper</i>
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF-alpha	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
UV-B	: UltraViolet-B
VAT	: <i>Visceral Adipose Tissue</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Obesitas merupakan masalah kesehatan dunia yang semakin sering ditemukan di berbagai negara. Pada tahun 2010 prevalensi obesitas secara nasional di Indonesia adalah 14,0% di mana terjadi peningkatan prevalensi obesitas yaitu dari 12,2 % pada tahun 2007 menjadi 14,0 % pada tahun 2010. (Kemenkes, 2010) Berdasarkan indikator Rencana Pembangunan Jangka Menengah 2015-2019 di Indonesia, sebanyak 10,8% anak usia 5-12 tahun mengalami obesitas. (Kemenkes, 2019)

Resistensi insulin ditandai dengan menurunnya kemampuan insulin untuk merangsang uptake glukosa oleh otot dan jaringan adiposa serta menurunkan produksi glukosa hepar. (Marcovecchio, 2010) Etnis, onset usia saat pubertas, berat lahir, tingginya tekanan darah, riwayat obesitas, riwayat keluarga dengan Diabetes Mellitus tipe 2 dapat mempengaruhi sensitivitas insulin. Penelitian Pulungan dkk pada 92 remaja obes di empat SMP Jakarta Pusat, menemukan bahwa prevalensi resistensi insulin sebanyak 38% subjek dengan mayoritas perempuan dan kebanyakan subjek dengan resistensi insulin memiliki riwayat obesitas, hipertensi dan Diabetes Mellitus tipe 2 di keluarga. Prevalensi resistensi insulin pada penelitian tersebut juga mirip dengan yang dilaporkan di Pakistan (35%) dan Bolivia (40%). (Pulungan, 2013)

Obesitas merupakan faktor risiko utama terjadinya resistensi insulin pada anak dan remaja. Beberapa faktor yang terlibat dalam patogenesis terkait obesitas dan resistensi insulin ini meliputi peningkatan FFA (Free Fatty Acid) dan berbagai hormon serta sitokin yang dilepaskan oleh jaringan adiposa.

(Marcovecchio, 2010) FFA menyebabkan resistensi insulin pada sebagian besar target organ insulin (otot skeletal, hati dan sel endotel). Mekanisme di mana FFA menginduksi resistensi insulin melibatkan akumulasi intramioseluler dan intrahepatik dari diasilgliserol (DAG) dan trigliserida, mengaktifkan serin/treonin kinase, mereduksi fosforilasi tirosin dari IRS-1 dan IRS-2 dan menghambat sinyal insulin. FFA juga memproduksi inflamasi kecil pada otot, hati dan lemak melalui aktivasi dari *Nuclear Factor- κ B* (NF κ B) dan *c-Jun NH2 terminal kinase* (JNK) yang mengakibatkan pelepasan sitokin proinflamasi yang menginduksi resistensi insulin. (Boden, 2008)

Defisiensi vitamin D merupakan masalah penting di dunia yang melibatkan semua usia termasuk anak, dan berhubungan dengan tingkat adipositas. (Peterson, 2015) Garanty-Bogacka melaporkan 50% remaja obes di Polandia mengalami defisiensi vitamin D. Oleh karena itu anak yang obes lebih berisiko terhadap status defisiensi vitamin D. (Garanty-Bogacka, 2011) Secara teori, efek dari berlebihnya lemak tubuh, yaitu 1) meningkatkan *clearance* metabolik dari vitamin D dan metabolitnya melalui peningkatan uptake, 2) menurunkan bioavailabilitas dari vitamin D sesaat setelah dideposit di adiposa, dan/atau 3) menciptakan dilusi volumetrik dari vitamin D akibat massa tubuh yang bertambah besar. Keterkaitan vitamin D dengan obesitas tidak hanya oleh suatu kondisi penimbunan jaringan adiposa, tetapi juga peningkatan kadar leptin. Leptin melalui *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23), yaitu faktor fosfatik yang berperan dalam metabolisme vitamin D di ginjal dapat menekan sintesis 1,25-hidroksi vitamin D, bentuk aktif vitamin D yang dibentuk di ginjal. Selain itu, leptin secara langsung dapat menekan ikatan 25-hidroksi vitamin D yang berada disirkulasi dengan 1-hidroksilase (CYP27B1) dan 1,25-hidroksi vitamin D 24-

hidroksilase (CYP24) pada ginjal dan jaringan adiposa. Terdapat pula teori yang menyatakan bahwa dengan peningkatan jaringan adiposa maka vitamin D yang larut lemak akan tersimpan dalam jaringan adiposa tersebut sehingga menyebabkan defisiensi vitamin D. (Peterson, 2015) Penelitian Roth pada 125 anak obes di Jerman, didapatkan 75% subjek mengalami defisiensi vitamin D (<20ng/ml). (Roth, 2011)

Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan resistensi insulin yang lebih tinggi. Reyman melaporkan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D sebesar 56% pada anak obes. Anak obes yang mengalami defisiensi vitamin D menunjukkan resistensi insulin yang lebih tinggi dibandingkan anak obes dengan status vitamin D cukup. Hal ini diperoleh dari hasil QUICKI yang lebih rendah dan HOMA-IR yang lebih tinggi, sebagai penanda pengganti resistensi insulin. (M. Reyman, 2014)

Defisiensi vitamin D diteliti memiliki peran penting serta menjadi salah satu faktor risiko terjadinya resistensi insulin. (Sung, 2012) Sinyal 1,25-dihidroksi vitamin D pada Vitamin D Receptors (VDRs) menginduksi insulin untuk meng-uptake glukosa di hati, jaringan adiposa dan otot skeletal. 1,25-dihidroksi vitamin D juga secara langsung mengaktifasi transkripsi dan ekspresi dari gen dan protein reseptor insulin serta meningkatkan ekspresi dari GLUT-4 di sel otot, juga menginduksi translokasi pada adiposit. (Greco, 2019)

Pada pasien obes, vitamin D dapat menurunkan pelepasan sitokin dan kemokin oleh adiposit dan kemotaksis oleh monosit, serta efeknya pada inflamasi sistemik dan jaringan spesifik yang melibatkan berbagai faktor termasuk supresi jalur NF- κ B, "shifting" sel T-helper menjadi TH2 anti-inflamasi, menghambat

ekspresi *toll-like receptor 4* (TLR-4), serta menurunkan diferensiasi sel dendritik. (Greco, 2019)

Defisiensi vitamin D pada obes berefek melalui meningkatnya inflamasi pada sel otot dan meningkatnya infiltrasi sel imun serta aktivasi pro-inflamasi pada jaringan adiposa perimuskular dan intermioseluler. Dengan adanya sekresi molekul pro-inflamasi, sel imun dapat menginduksi inflamasi miosit dan berperan pada resistensi insulin melalui efek parakrin. (Wu, 2017)

Pada obesitas terjadi peningkatan FFA (Free Fatty Acid) dan berbagai hormon serta sitokin yang dilepaskan oleh jaringan adiposa mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Selain itu, pada obesitas dapat terjadi defisiensi vitamin D yang juga menyebabkan resistensi insulin. Oleh karena itu, **penting** dilakukan penelitian tentang hubungan antara defisiensi vitamin D dengan resistensi insulin pada anak obes.

Beberapa masalah medis berhubungan dengan obes pada anak, termasuk resistensi insulin. (Fleischman, 2009) Resistensi insulin merupakan patofisiologi dasar dari sindrom metabolik, yang memiliki komplikasi jangka panjang, seperti Diabetes Mellitus tipe 2, stroke, dan penyakit kardiovaskuler. (Pulungan, 2013) Penanganan resistensi insulin ini harus dimulai pada tahap sedini mungkin, ketika komorbiditas seperti obesitas masih reversibel, sehingga angka morbiditas dan mortalitas terkait sindrom metabolik menurun. (Govers, 2015)

Penelitian oleh Kabadi menunjukkan bahwa 47% dari kasus resistensi insulin yang terjadi bisa dijelaskan dengan adanya interaksi antara Indeks Massa Tubuh yang tinggi dengan kadar 25-hidroksi vitamin D yang rendah. Bukti statistik ini mendukung gagasan bahwa beban resistensi insulin pada individu

yang obes dapat dikurangi dengan meningkatkan kadar serum 25-hidroksi vitamin D. Mengingat sulitnya tatalaksana obesitas pada individu tertentu, rekomendasi untuk meningkatkan kadar vitamin D mungkin merupakan cara yang lebih murah dan praktis untuk mengurangi beban resistensi insulin. (Kabadi, 2012)

Oleh karena itu, **perlu** dilakukan penelitian tentang hubungan antara defisiensi vitamin D dengan resistensi insulin pada anak obes.

Vitamin D berperan penting dalam homeostasis glukosa. Sebagian besar penelitian menunjukkan defisiensi vitamin D sebagai faktor risiko terganggunya homeostasis glukosa pada orang dewasa yang obesitas, namun hipotesis ini masih kontroversial pada anak. (Torun, 2013) Penelitian lain menunjukkan bahwa perubahan insulin dan HOMA-IR tidak secara signifikan berkorelasi dengan perubahan kadar 25-hidroksi vitamin D pada anak obes, saat perubahan berat badan disetarakan. (Reinehr, 2007) Oleh karena data mengenai defisiensi vitamin D pada obes serta hubungannya dengan resistensi insulin masih kontroversial, selain itu penelitian pada anak masih kurang, maka dilakukan penelitian mengenai hubungan antara defisiensi vitamin D dengan resistensi insulin pada anak obes. Penelitian ini sepengetahuan penulis juga belum pernah dilakukan di Indonesia.

I.2. Rumusan Masalah

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

1. Berapa frekuensi kejadian resistensi insulin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D?

2. Berapa frekuensi kejadian resistensi insulin pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D?
3. Apakah ada hubungan antara resistensi insulin dengan defisiensi vitamin D pada anak obes?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi hubungan antara kejadian resistensi insulin dengan defisiensi vitamin D pada anak obes.

I.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menentukan frekuensi kejadian resistensi insulin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
2. Menentukan frekuensi kejadian resistensi insulin pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
3. Membandingkan frekuensi kejadian resistensi insulin antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan tanpa defisiensi vitamin D.

I.4. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Frekuensi kejadian resistensi insulin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan berbagai manfaat sebagai berikut :

A. Untuk pengembangan ilmu pengetahuan

1. Dapat dijadikan pertimbangan dalam memberikan informasi secara ilmiah mengenai peranan vitamin D terhadap resistensi insulin pada anak obes.
2. Memberikan pengetahuan tentang gambaran serta presentasi risiko kejadian resistensi insulin pada anak obes.
3. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya seperti penelitian kohort prospektif untuk menentukan patofisiologi peran vitamin D pada resistensi insulin anak obes.
4. Data penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya di bidang Nutrisi dan Penyakit Metabolik, khususnya penelitian eksperimental atau *control trial* untuk menilai pemberian suplemen vitamin D pada anak obes dalam hal mengurangi risiko terjadinya resistensi insulin.

B. Untuk aplikasi klinis

1. Dapat membantu klinisi dalam tatalaksana pasien untuk mencegah risiko penyakit yang bisa terjadi pada anak obes terutama yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D pada obes.
2. Dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan resistensi insulin akibat defisiensi vitamin D pada anak obes.
3. Sebagai bahan rekomendasi tatalaksana perbaikan gizi dan suplementasi vitamin D khususnya pada anak obes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Obesitas

II.1.1 Definisi

Kata “obesitas” berarti lemak yang berlebih. Obesitas merupakan akibat dari akumulasi lemak tubuh yang bersifat patologis. Obesitas dapat menimbulkan berbagai gangguan serta meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Obesitas didefinisikan sebagai penyakit kronis multifaktorial yang berasal dari balans energi positif dalam jangka panjang disertai dengan terlibatnya genetik dan faktor lingkungan. (Koszowska, 2014)

Obesitas biasanya diperoleh dari hubungan antara berat badan dan tinggi badan (antropometrik), yang menunjukkan estimasi total lemak tubuh secara akurat untuk kepentingan klinis. Hubungan tersebut ditunjukkan dalam Indeks Massa Tubuh yang merupakan pengukuran standar yang diterima untuk menentukan obesitas pada anak usia diatas 2 tahun. (Klish, 2015)

II.1.2 Penilaian Obesitas

Untuk menentukan obesitas diperlukan kriteria yang didasarkan pada pengukuran antropometri dan/atau pemeriksaan laboratorium. Pada umumnya digunakan: (Hidayati, 2009)

1. Pengukuran berat badan dan hasilnya dibandingkan dengan berat badan ideal sesuai tinggi badan (BB/TB). Obesitas pada anak didefinisikan sebagai berat badan menurut tinggi badan di atas persentil 90 atau 120% dibandingkan berat badan ideal.

2. Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT dihitung dari berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). Untuk anak dan remaja, IMT spesifik terhadap umur dan jenis kelamin. Status berat badan anak ditentukan dari persentil IMT sesuai umur dan jenis kelamin, berbeda dengan dewasa yang murni menggunakan nilai IMT saja. Hal ini disebabkan karena komposisi tubuh anak bervariasi sesuai dengan usia dan jenis kelamin mereka. (CDC, 2015)

Konsensus terbaru mengatakan bahwa IMT lebih dari atau sama dengan persentil ke-95 merupakan nilai patokan obes pada anak-anak dan remaja. Pada tahun 2006, WHO mengeluarkan kurva baru IMT menurut umur dan jenis kelamin untuk usia 0-5 tahun yang klasifikasinya ditentukan berdasarkan *Z-score*, sebagai berikut: 0-5 tahun *Z score* $\geq +1$: berpotensi gizi lebih, $>+2$ gizi lebih (*overweight*), dan $>+3$ obes (Sjarif, 2014b). Walaupun tidak sempurna, pengukuran IMT merupakan cara skrining *overweight* yang paling banyak diterima. Pada tahun 2000, *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mengeluarkan kurva pertumbuhan baru untuk anak laki-laki dan perempuan umur 2-18 tahun. Nilai IMT persentil ke-95 kurva pertumbuhan CDC 2000 memiliki sensitivitas 54-100%, spesifitas 96-99%, dan nilai prediksi positif 56-99%. (Krebs, 2007)

3. Pengukuran lemak subkutan dengan mengukur *skinfold thickness* (tebal lipatan kulit - TLK). Sebagai indikator obesitas bila TLK *Triceps* $>$ persentil ke-85.

Lipatan kulit merupakan ketebalan dari lemak subkutan dan kulit yang dijepit menggunakan *calipers* standar pada area yg terpilih (seperti trisep, subskapula dan suprailiaka). (Krebs, 2007)

II.1.3 Prevalensi

Prevalensi obesitas telah meningkat secara dramatis selama dekade terakhir di seluruh dunia. Mayoritas obesitas di masa dewasa berasal dari obesitas di masa kanak-kanak, yang menjadikan obesitas menjadi perhatian pediatrik di mana intervensi harus dilakukan. Telah lama diamati bahwa sekitar 40% dari anak-anak yang kelebihan berat badan akan terus mengalami peningkatan berat badan selama masa remaja dan 75–80% dari remaja obesitas akan menjadi orang dewasa yang juga obesitas. Seorang anak dengan IMT tinggi memiliki risiko tinggi menjadi overweight atau obes dalam 35 tahun kehidupan dan risiko ini meningkat seiring dengan usia. Konsekuensi dari penyakit yang dimulai pada masa kanak-kanak mungkin menjadi lebih parah karena durasi obesitas akan lebih lama. Hal ini menyebabkan dampak merugikan yang lebih besar pada tingkat kesehatan, morbiditas dan mortalitas, dibandingkan bila obesitas dimulai saat masa dewasa. (Lifshitz, 2008)

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 didapatkan prevalensi obesitas pada (1) anak balita di tahun 2007, 2010, dan 2013 berdasarkan berat badan menurut tinggi badan lebih dari Z score +2 menggunakan baku antropometri anak balita WHO 2005 berturut-turut 12,2%, 14,0%, dan 11,9%, serta (2) anak berusia 5-12, 13-15, dan 16-18 tahun berturut-turut ialah 8,8%, 2,5%, dan 1,6% berdasarkan indeks massa tubuh menurut umur lebih dari Z score +2 menggunakan baku antropometri WHO 2007 untuk anak berumur 5-18 tahun. Angka obesitas diatas sudah merupakan *warning* bagi

pemerintah dan masyarakat luas bahwa obesitas dan segala implikasinya sudah merupakan ancaman yang serius bagi masyarakat Indonesia. (Sjarif, 2014b)

II.1.4 Klasifikasi Obesitas

Berdasarkan penyebabnya, obesitas dapat dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu: (Sjarif, 2014b)

a. Obesitas Idiopatik (obesitas primer atau nutrisi atau eksogen)

Suatu keadaan kegemukan pada seseorang yang terjadi tanpa penyebab penyakit secara jelas, tetapi semata-mata disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan.

b. Obesitas Endogen (obesitas sekunder atau non-nutrisional)

Merupakan suatu bentuk obesitas yang jelas kaitannya atau timbulnya bersamaan sebagai bagian dari penyakit hormonal atau sindrom yang dapat dideteksi secara klinis.

Secara klinis obesitas eksogen dan endogen dapat dibedakan sebagaimana yang tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik obesitas idiopatik dan endogen (Sjarif, 2014b)

Obesitas Idiopatik	Obesitas Endogen
<ul style="list-style-type: none"> • >90% kasus • Perawakan tinggi (umumnya TB/U >50th persentil) • Umumnya didapatkan riwayat obesitas dalam keluarga • Fungsi mental normal • Usia tulang : normal atau <i>advanced</i> • Pemeriksaan fisis umumnya normal 	<ul style="list-style-type: none"> • <10% kasus • Perawakan pendek (umumnya TB/U <50th persentil) • Umumnya tidak didapatkan riwayat obesitas dalam keluarga • Fungsi mental seringkali retardasi • Usia tulang : terlambat (<i>delayed</i>) • Terdapat stigmata pada pemeriksaan fisis

II.1.5. Faktor yang mempengaruhi obesitas pada anak

Terdapat faktor-faktor yang berpengaruh terhadap perkembangan obesitas pada anak yaitu umur, jenis kelamin, genetik, lingkungan, dan pubertas.

Umur

Obesitas paling umum terjadi saat umur 5 dan 6 tahun atau selama masa remaja. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa seorang anak yang mengalami obesitas pada umur 10 hingga 13 tahun memiliki peluang sebesar 80% menjadi orang dewasa yang juga obesitas. Prevalensi obesitas pada anak umur 2 – 5 tahun sebesar 13,9%, umur 6 – 11 tahun sebesar 18,4%, dan umur 12 – 19 tahun sebesar 20,6%. (CDC, 2019)

Jenis Kelamin

Perempuan memiliki massa lemak yang lebih besar serta pola distribusi lemak yang berbeda bila dibandingkan dengan laki-laki selama masa bayi dan anak-anak. Bayi perempuan yang baru lahir memiliki massa lemak lebih banyak dibandingkan bayi laki-laki. Selain itu, distribusi lemak berbeda menurut jenis kelamin sebelum onset pubertas. Bayi perempuan juga memiliki lemak subkutan yang lebih banyak pada area perut dibandingkan dengan bayi laki-laki. (Wisniewski, 2009)

Sejalan dengan pertumbuhannya, anak perempuan prepubertas memiliki lebih banyak cadangan lemak subkutan dan visceral dibandingkan dengan laki-laki prepubertas. Setelah mengalami pubertas, laki-laki memiliki lingkaran perut yang lebih besar dibandingkan perempuan, sedangkan perempuan memiliki cadangan lemak yang lebih banyak pada area ekstremitas dan pinggul. Hal ini diakibatkan adanya pajanan hormon steroid yang dipengaruhi jenis kelamin setelah pubertas. (Wisniewski, 2009)

Genetik

Riwayat obesitas pada orangtua berhubungan dengan genetik/hereditas anak dalam mengalami obesitas. *Parental fatness* merupakan faktor genetik yang berperan besar. Bila kedua orang tua obesitas, 80% anaknya menjadi obesitas; bila salah satu orang tua obesitas, kejadian obesitas menjadi 40% dan bila kedua orang tua tidak obesitas, prevalensi menjadi 14%. Anak yang memiliki ayah obes memiliki peluang obes sebesar 1,2 kali dibandingkan dengan anak yang memiliki ayah tidak obes. (Sartika, 2011)

Hipotesis Barker menyatakan bahwa perubahan lingkungan nutrisi intrauterin menyebabkan gangguan perkembangan organ-organ tubuh terutama kerentanan terhadap pembentukan janin yang dikemudian hari bersama-sama dengan diet dan stress lingkungan menjadi predisposisi timbulnya berbagai penyakit dikemudian hari. Mekanisme kerentanan genetik terhadap obesitas melalui efek pada *resting metabolic rate*, *thermogenesis non exercise*, kecepatan oksidasi lipid dan kontrol nafsu makan yang jelek. Dengan demikian kerentanan terhadap obesitas ditentukan secara genetik sedang lingkungan menentukan ekspresi fenotipe. (Hidayati, 2009)

Lingkungan

Penyebab faktor lingkungan, yaitu:

a. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan komponen utama dari *energy expenditure*, yaitu sekitar 20-50% dari total *energy expenditure*. CDC melaporkan bahwa partisipasi siswa SMA harian dalam pendidikan jasmani telah menurun 30% dalam dekade terakhir. Sebagai contoh, pada tahun 2005, hanya 45% siswa dari kelas IX dan 22% dari kelas XII menghadiri kelas pendidikan

jasmani setiap hari. Aktivitas fisik yang terbatas selama dan setelah sekolah memberikan kontribusi besar untuk obesitas.

Tingkat aktivitas fisik yang rendah telah menunjukkan kontribusi terhadap obesitas dan masalah sirkulasi darah. Dalam sebuah studi tahun 2004, 29 anak obesitas memiliki aliran darah yang rendah dibandingkan dengan anak-anak dengan berat badan normal. Aliran darah secara substansial meningkat setelah anak-anak obes melakukan olahraga selama 8 minggu. Latihan aerobik 3 jam per minggu secara signifikan mengurangi efek obesitas pada pembuluh darah. Selanjutnya, anak-anak di sekolah yang lebih sering berolahraga lebih mungkin untuk memiliki berat badan normal. Di samping itu, gaya hidup anak juga harus diubah. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa aktifitas luar rumah setelah sekolah seperti di taman atau fasilitas olahraga lain akan lebih efektif mencegah obesitas anak. (Wieting, 2008)

b. Faktor nutrisi

Peranan faktor nutrisi dimulai sejak dalam kandungan di mana jumlah lemak tubuh dan pertumbuhan bayi dipengaruhi berat badan ibu. Kenaikan berat badan dan lemak anak dipengaruhi oleh: waktu pertama kali mendapat makanan padat, asupan tinggi kalori dari karbohidrat dan lemak serta kebiasaan mengkonsumsi makanan yang mengandung energi tinggi. Penelitian di Amerika dan Finlandia menunjukkan bahwa kelompok dengan asupan tinggi lemak mempunyai risiko peningkatan berat badan lebih besar dibanding kelompok dengan asupan rendah lemak dengan OR 1,7. Penelitian lain menunjukkan peningkatan konsumsi daging akan meningkatkan risiko obesitas sebesar 1,46 kali. Keadaan ini disebabkan

karena makanan berlemak mempunyai *energy density* lebih besar dan lebih tidak mengenyangkan serta mempunyai efek termogenesis yang lebih kecil dibandingkan makanan yang banyak mengandung protein dan karbohidrat. (Hidayati, 2009)

c. Faktor sosial ekonomi

Perubahan pengetahuan, sikap, perilaku dan gaya hidup, pola makan, serta peningkatan pendapatan mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. Suatu data menunjukkan bahwa beberapa tahun terakhir terlihat adanya perubahan gaya hidup yang menjurus pada penurunan aktifitas fisik, seperti ke sekolah dengan naik kendaraan dan kurangnya aktifitas bermain dengan teman serta lingkungan rumah yang tidak memungkinkan anak-anak bermain di luar rumah, sehingga anak lebih senang bermain komputer/*games*, menonton televisi atau video dibanding melakukan aktifitas fisik. Selain itu juga ketersediaan dan harga dari *junk food* yang mudah terjangkau akan berisiko menimbulkan obesitas. (Hidayati, 2009)

d. Faktor kesehatan

Beberapa penyakit bisa menyebabkan obesitas diantaranya: hipotiroid, sindrom Cushing, sindrom Prade-Willi, dan beberapa kelainan saraf.

e. Obat-obatan

Obat-obat tertentu seperti steroid dan anti depresi bisa menyebabkan penambahan BB.

Pubertas

Hormon yang mempengaruhi jumlah dan distribusi regional dari jaringan adiposa selama pubertas ialah kortisol, insulin, *growth hormone*, dan steroid seks. Kortisol dan insulin meningkatkan deposit lemak sedangkan steroid seks dan *growth hormone* menstimulasi lipolisis. Aksis hipotalamus-pituitari-adrenal yang terlalu sensitif dapat terjadi pada obesitas dan mengganggu keseimbangan antara efek lipogenik dari kortisol dan insulin, serta efek lipolisis dari steroid seks dan *growth hormone*. (Kang, 2017)

Berdasarkan peningkatan kadar steroid seks pada masa pubertas serta perubahan dimorfik seksual dari komposisi tubuh dan distribusi lemak tubuh secara bersamaan, hanya sedikit penelitian yang memperdebatkan efek langsung dan tidak langsung dari steroid seks terhadap lemak tubuh dan distribusinya. Pada laki-laki yang sedang pubertas, hormon androgen terlibat ketika dibandingkan adanya peningkatan konsentrasi testosteron dengan penurunan presentasi lemak tubuh serta peningkatan lemak subkutan di perut. (Kang, 2017)

II.1.6 Komplikasi

Peningkatan prevalensi dan keparahan dari obesitas pada anak dan remaja menyebabkan semakin bervariasinya komplikasi yang merupakan konsekuensi dari obesitas. Komplikasi obesitas meliputi: (Daniels, 2009)

a. Persisting obesity

Obesitas pada anak, dapat menetap sampai dewasa. Bila obesitas terjadi saat dewasa, 80% akan menetap sampai dewasa dan remisi hanya terjadi 20%.

b. Penyakit kardiovaskuler

Sebuah studi menemukan bahwa peningkatan berat badan saat masa anak merupakan prediktor kuat penimbunan kalsium koroner di masa dewasanya. Kalsium koroner merupakan marker pembentukan plak pada arteri koroner dan berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard. Adanya kalsium koroner pada remaja dengan familial hiperkolesterolemia menunjukkan bahwa kalsium koroner dapat muncul lebih awal.

Evaluasi dari data survei nasional di Amerika menunjukkan tren peningkatan tekanan darah yang paralel dengan peningkatan prevalensi obesitas. Penelitian menunjukkan bahwa *overweight* pada anak merupakan salah satu prediktor kuat terhadap level tekanan darah saat dewasa.

c. Sindrom metabolik

Sebuah studi menunjukkan bahwa obesitas selama masa anak berhubungan dengan menurunnya sensitivitas insulin dan meningkatkan kadar insulin dalam sirkulasi. Dikemukakan pula bahwa abnormalitas ini persisten hingga remaja. Resistensi insulin merupakan faktor penting terjadinya Diabetes Melitus tipe 2. Perjalanan penyakitnya selama masa remaja berhubungan dengan peningkatan terjadinya resistensi insulin. Jika peningkatan resistensi insulin bertambah menjadi abnormal pada masa ini, maka akan terjadi intoleransi glukosa yang kemudian berakhir pada Diabetes Melitus tipe 2.

Dislipidemia dapat terjadi pada anak dan remaja sebagai akibat dari obesitas. Abnormalitas lipid dan lipoprotein yang paling sering terjadi akibat obesitas ialah peningkatan trigliserida dan penurunan HDL (High-Density Lipoprotein). Hal ini disebut dengan dislipidemia atherogenik karena berpotensi untuk mempercepat atherosklerosis. Obesitas juga dapat turut berperan dalam meningkatkan kadar LDL (Low-Density Lipoprotein).

d. *Obstructive Sleep Apneu (OSA)*

Obesitas dan OSA sangat berkaitan dekat pada masa dewasa dan anak. Hubungan yang ditemukan bahwa 33% dari anak obes memiliki gejala yang berhubungan dengan OSA, di mana 5% nya memiliki OSA berat. Terdapat hubungan kuat antara obesitas dengan obstructive sleep apnea (OSA) menurut beberapa penelitian kohort. Risiko anak obes menderita OSA 4-6 kali dibandingkan dengan anak kurus. Gejala klinis dari OSA meliputi riwayat mendengkur, pernapasan irreguler dengan jeda, serta tersedak saat tidur dan mengantuk saat siang hari, meliputi kesulitan pelajaran yang berhubungan dengan tertidur saat jam pelajaran.

e. Masalah psikososial

Obesitas pada anak dan remaja berhubungan dengan masalah psikososial. Sebagai contoh, remaja obes yang mencari pengobatan untuk obesitasnya memiliki gejala depresi dibandingkan dengan subjek kontrol tanpa depresi. Depresi tersebut juga berhubungan dengan pola makan dan aktifitas fisik yang abnormal yang kemudian semakin berkontribusi akan perkembangan obesitas.

II.2 Vitamin D

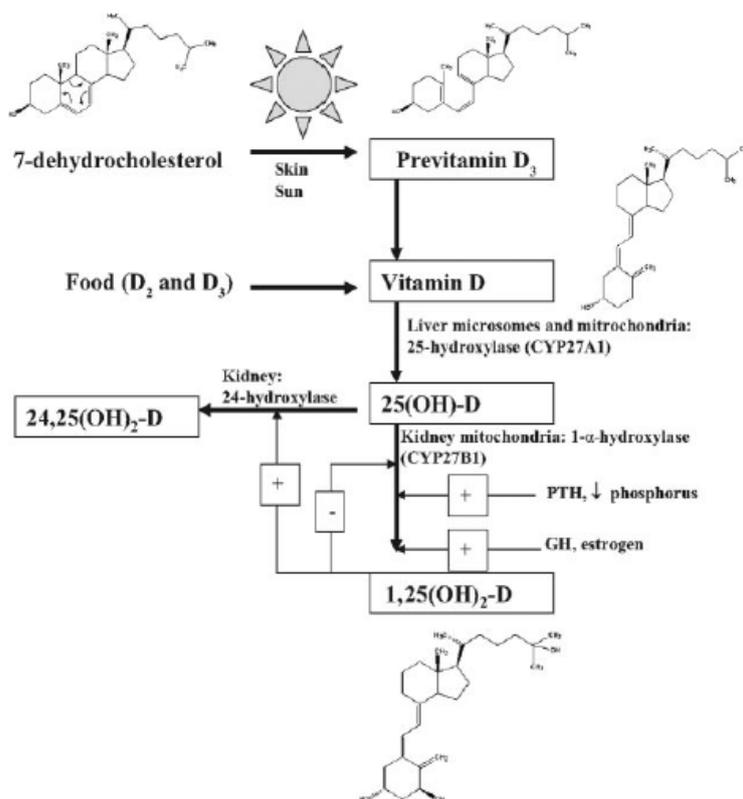
II.2.1 Sintesis dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D merupakan prohormon yang secara normal diproduksi oleh kulit melalui proses fotolitik dengan bantuan UltraViolet-B dari derivat kolesterol yaitu 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D. Konsentrasi 7-dehidrokolesterol tertinggi ditemukan di stratum basale dan stratum spinosum dari epidermis; oleh karena itu lapisan ini memiliki kemampuan untuk mensintesis previtamin D. Paparan UV-B dengan panjang gelombang 290-315 nm menginisiasi sintesis vitamin D yang menyebabkan ikatan ganda pada rantai B pada provitamin D terbuka dan menjadi previtamin D yang lebih fleksibel. Previtamin D kemudian mengalami isomerisasi menjadi vitamin D₃. Vitamin D₃ (kholekalsiferol) merupakan bentuk natural dari vitamin D yang diproduksi di kulit. Sedangkan vitamin D₂ berasal dari irradiasi ergosterol, yang terjadi pada plankton secara natural sehingga menghasilkan vitamin D₂ dari cetakan ergot (yang mengandung sebanyak 2% ergosterol). Ergokalsiferol biasanya terdapat dalam steroid tanaman, sedangkan kholekalsiferol terdapat pada hewan. Kedua jenis vitamin D tersebut memiliki struktur kimia berbeda, namun fungsinya identik.

Vitamin D kemudian ditransportasi menuju ruang ekstraseluler dan kapiler dermal, di mana akan berikatan dengan vitamin D-Binding Protein (DBP). Kompleks vitamin D dengan DBP kemudian menuju hati untuk dihidroksilasi oleh 25-hidroksilase menjadi 25-hidroksi vitamin D. Walaupun 25-hidroksi vitamin D 2 sampai 5 kali lebih poten sebagai vitamin D, dia tidak aktif secara biologis dalam konsentrasi fisiologis. 25-hidroksi vitamin D kemudian menuju sirkulasi, dimonitor dalam serum sebagai indikator status vitamin D pasien. 25-hidroksi vitamin D lalu ditranspor ke ginjal dengan terikat kembali pada DBP untuk dihidroksilasi kembali

oleh 1- α -hidroksilase menjadi 1- α -25-dihidroksi vitamin D dan oleh 24-hidroksilase menjadi 24,25-dihidroksi vitamin D. 1- α -25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) merupakan bentuk aktif dari vitamin D, sedangkan 24,25-dihidroksi-vitamin D memiliki aktifitas fisiologis yang terbatas.

Penelitian juga menunjukkan bahwa 1- α -hidroksilase juga terdapat pada area selain ginjal seperti makrofag alveolar, nodus limfatik, plasenta, kolon, payudara, osteoblas, makrofag aktif, dan keratinosit, yang menunjukkan adanya peranan endokrin (autokrin-parakrin) dari 1- α -25-dihidroksi vitamin D. (DeLuca, 2004) (Misra, 2008)



Gambar 1. Sintesis Vitamin D (DeLuca, 2004)

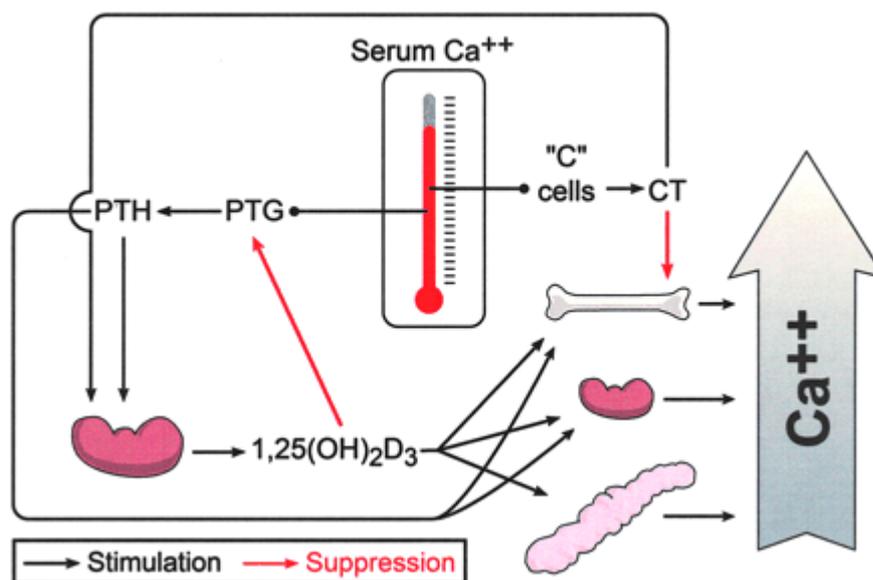
Salah satu metabolik terpenting ialah rute bersihan dari vitamin D dan bentuk hormonalnya. Enzim sitokrom P-450 yang disebut sebagai CYP24

diisolasi dari bentuk murni nya oleh Ohyama dan Okuda, gen dan DNA komplementer diklon, menghasilkan 24-hidroksilase mutan. Tidak ada fenotip yang dihasilkan secara signifikan kecuali akumulasi yang banyak dari 1- α -25-dihidroksi vitamin D dalam sirkulasi, yang mengakibatkan efek sekunder pada pertumbuhan kartilago. CYP24 merupakan enzim yang sangat aktif, namun gen tersebut tetap diam pada defisiensi vitamin D; di mana dia diinduksi oleh bentuk hormonal dari vitamin D itu sendiri. Oleh karena itu, hormon vitamin D memprogram kematiannya sendiri melalui induksi dari 24-hidroksilase. 24-hidroksilase dapat memetabolisme vitamin D menjadi produk ekskresinya yaitu asam kalsitroik. 25-hidroksi vitamin D juga dapat didegradasi melalui jalur ini. 24-hidroksilase menjadi faktor penting dalam menentukan kadar bentuk hormonal vitamin D dalam sirkulasi. (Misra, 2008)

II.2.2 Sistem Endokrin Vitamin D

Representasi diagramatik dari regulasi endokrin vitamin D dan konsentrasi kalsium di plasma dijelaskan pada gambar 2. *Calcium-sensing proteins* yang mengetahui kadar kalsium plasma terdapat pada kelenjar paratiroid. Saat kadar kalsium plasma menurun, bahkan jika hanya sedikit, protein transmembran ini, bersama-sama dengan sistem protein G, akan menstimulasi sekresi dari hormon paratiroid. Hormon paratiroid ini kemudian dalam beberapa detik menuju osteoblas dan sel tubulus konvolus proksimal ginjal. Yang terpenting, di dalam sel tubulus konvolus yang berfungsi sebagai kelenjar hormonal dari vitamin D, kadar 1- α -hidroksilase meningkat. Sinyal hormonal dari vitamin D ini kemudian menstimulasi absorpsi intestinal dari kalsium bersama dengan hormon paratiroid, pada konsentrasi yang lebih tinggi, juga menstimulasi mobilisasi dari kalsium tulang dan reabsorpsi kalsium ginjal.

Peningkatan kadar kalsium serum melebihi *set point* dari sistem kalsium sehingga menghambat kaskade kelenjar paratiroid. Jika kadar kalsium plasma terlalu tinggi, maka sel C dari kelenjar tiroid akan menghasilkan kalsitonin yang menghambat mobilisasi kalsium tulang. (DeLuca, 2004)



Gambar 2. Representasi diagramatik dari regulasi endokrin vitamin D dan konsentrasi kalsium di plasma (DeLuca, 2004)

II.2.3 Makanan Sumber Vitamin D

a. Sumber alami

Sumber alami dari vitamin D meliputi ikan salmon, ikan mackerel, ikan sarden, minyak ikan cod, hati, daging (yang juga mengandung banyak kolesterol), dan kuning telur (mengandung kadar vitamin D yang bervariasi). Cara memasak sumber vitamin D juga mempengaruhi kadar vitamin D. Sebagai contoh, menggoreng ikan mengurangi vitamin D aktif sebanyak 50%, sedangkan mengukusnya tidak akan mempengaruhi kadar vitamin D dalam ikan. Sayangnya, sumber alami dari vitamin D jarang dikonsumsi oleh anak-anak sehingga makanan

fortifikasi vitamin D menjadi penting jika paparan sinar matahari tidak adekuat.

b. Air Susu Ibu (ASI)

Walaupun ASI merupakan sumber nutrisi yang terbaik bagi bayi cukup bulan, kadar vitamin D dalam ASI tidak cukup bila disesuaikan dengan rekomendasi asupan vitamin D. Kadar vitamin D dalam ASI rata-rata 22 IU/L(15–50 IU/L) pada ibu yang cukup vitamin D. Diperkirakan bahwa konsumsi ASI 750 mL/hari maka ASI eksklusif tanpa paparan cahaya matahari akan menyediakan vitamin D hanya 11 sampai 38 IU per hari, di mana masih jauh dari rekomendasi kebutuhan vitamin D yaitu 200 IU per hari.

c. Makanan fortifikasi vitamin D

Fortifikasi makanan bervariasi di seluruh dunia. Formula bayi di Amerika Serikat menganjurkan ditambahkan 40 sampai 100 IU vitamin D per 100 kkal, karena rentang kadar vitamin D ini akan mencukupi asupan harian vitamin D yang direkomendasikan pada bayi.

d. Suplemen

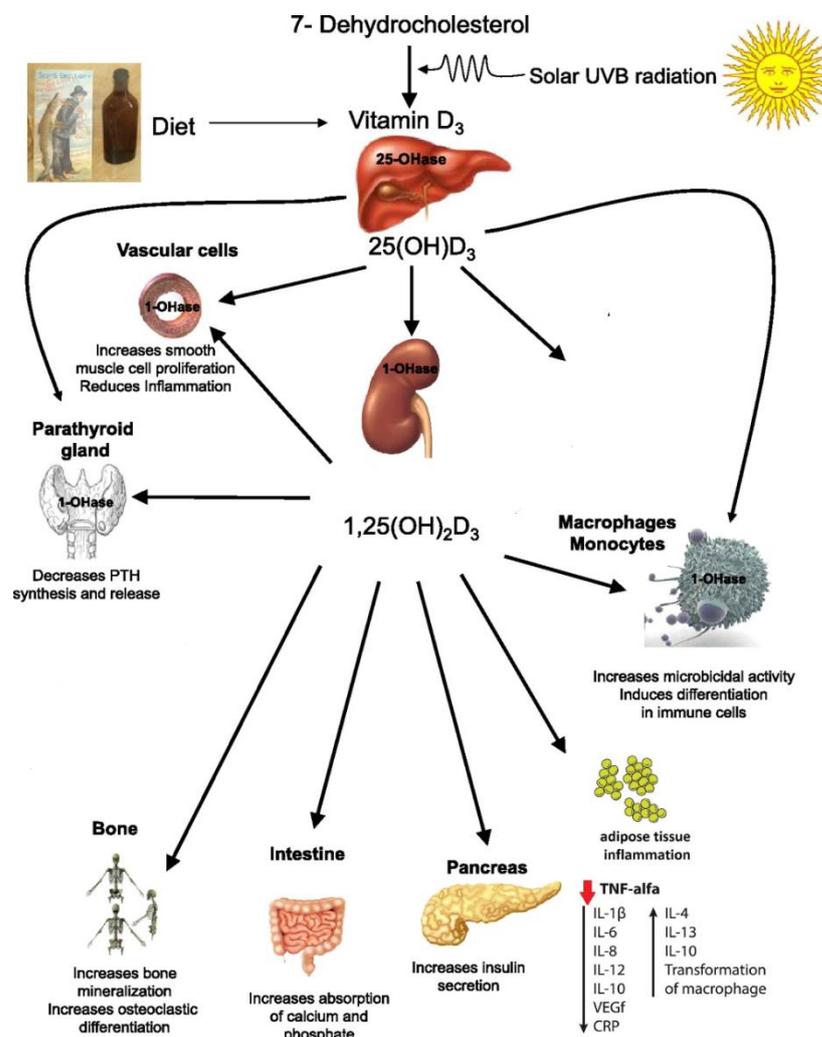
Suplementasi vitamin D dengan 200 sampai 1000 IU per pil cukup. Baik vitamin D2 (ergokalsiferol, berasal dari tumbuhan) dan D3 (kholekalsiferol, berasal dari hewan) digunakan dalam suplemen. Suplemen yang mengandung kholekalsiferol lebih dipilih dibandingkan yang mengandung ergokalsiferol, terutama bila digunakan dalam dosis besar tunggal. (Misra, 2008)

II.2.4 Defisiensi Vitamin D

Vitamin D merupakan nutrisi esensial yang berperan penting dalam homeostasis kalsium dan kesehatan tulang. Defisiensi berat dari vitamin D dapat menyebabkan ricketsia dan/atau hipokalsemia pada bayi dan anak, serta osteomalacia pada dewasa atau remaja setelah penutupan epifise; defisiensi berat dari vitamin D berhubungan dengan hipokalsemia, yang dapat mengakibatkan tetani atau kejang. Kelainan ini memiliki frekuensi kejadian tertinggi pada anak malnutrisi dan menderita penyakit kronik. Ricketsia juga terjadi pada anak di negara berkembang jika asupan vitamin D yang kurang tidak disertai dengan suplemen dan makanan fortifikasi, terutama bila paparan sinar matahari juga sedikit.

Manifestasi klinis dari defisiensi ringan vitamin D kurang terlihat. Namun kadar vitamin D yang rendah dalam jangka lama berhubungan dengan kepadatan mineral tulang yang rendah dan masalah kesehatan tulang lainnya, walaupun tanpa adanya ricketsia. (Misra, 2015)

Vitamin D memiliki peran penting lainnya pada sistem imun. Defisiensi vitamin D mempengaruhi sistem imun terutama imunitas yang dimediasi sel T, di mana vitamin D dapat menekan penyakit autoimun tertentu seperti multipel sklerosis dan Diabetes Mellitus tipe I. (DeLuca, 2004)



Gambar 3. Mekanisme aksi vitamin D (Irina Zakharova, 2019)

Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25-hidroksi vitamin D berkisar antara 20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25-hidroksi vitamin D $\leq 12,5$ nmol/L (5 ng/mL), defisiensi bila kadar 25-hidroksi vitamin D $< 37,5$ nmol/L (15 ng/mL), dan insufisiensi bila kadar 25-hidroksi vitamin D 37,5 -50 nmol/L (15 – 20) ng/mL. (Sjarif, 2014a)

II.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Defisiensi Vitamin D

a. Umur

Penelitian oleh Hasan MA Isa di Bahrain menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara kadar vitamin D dengan usia anak-

anak. Selain itu didapatkan perbedaan bermakna antara proporsi anak sekolah dasar dan remaja yang mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan anak usia pra-sekolah. Hal ini disebabkan karena anak sekolah dasar dan remaja lebih sering menonton TV selama lebih dari 2,5 jam, berjemur di bawah matahari kurang dari setengah jam, serta berolahraga kurang dari setengah jam. (Isa, 2019)

b. Jenis Kelamin

Prevalensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada anak perempuan (31%) dibandingkan dengan anak laki-laki (22,8%). (Li, 2019) Sebuah penelitian di Arab Saudi melaporkan prevalensi vitamin D secara signifikan lebih tinggi (97,8%) pada anak perempuan dibandingkan dengan anak laki-laki (92,8%), dengan nilai $p < 0,001$. Temuan ini mungkin disebabkan oleh paparan sinar matahari yang kurang pada anak perempuan akibat terbatasnya aktivitas di luar ruangan, pakaian konservatif serta penggunaan tabir surya. (Isa, 2019)

c. Genetik

Sebagian besar hubungan yang melibatkan gen dengan metabolisme vitamin D, menyoroti poin penting pada jalur molekul vitamin D. Menurut penelitian genom terbaru, beberapa hubungan yang luar biasa penting meliputi gen seperti *Hydroxyvitamin D-1- α hydroxylase* (CYP27B1), *vitamin D 25-hydroxylase* (CYP2R1), *vitamin D binding protein* (DBP/GC), *vitamin D receptor* (VDR), *vitamin D 24-hydroxylase* (CYP24A1), *7-dehydrocholesterol reductase* (DHCR7), *retinoid X receptors* (RXR), dan *calcium-sensing receptor* (CASR). (Ojeda, 2018)

Secara umum, semua gen yang terkait dapat dikategorikan menjadi: (1) gen yang terlibat *upstream* dalam produksi 25-hidroksi vitamin D, (2) gen yang terlibat dalam aktivasi *downstream* dari vitamin D menjadi ligan aktif 25-hidroksi vitamin D, (3) protein karier (yang terikat pada molekul vitamin D dan ligan aktif 25-hidroksi vitamin D), (4) reseptor dan protein ko-aktivasi (mempengaruhi kemampuan eksekutif dari ligan-reseptor), dan (5) proses *second-order* lainnya yang mempengaruhi jalur regulasi seperti konsentrasi kalsium. Adanya mutasi pada gen tersebut memiliki peran penting dalam terjadinya defisiensi vitamin D. (Ojeda, 2018)

d. Aktivitas Fisik

Menurut Othman, defisiensi vitamin D pada anak dan remaja sangat umum terjadi di Saudi Arabia dan berhubungan dengan kurangnya aktivitas fisik dan paparan sinar matahari. Aktivitas fisik di luar ruangan pada siang hari dapat sebagai indikator pengganti untuk paparan sinar matahari. Namun, olahraga itu sendiri dapat berkontribusi pada pemeliharaan status vitamin D, di samping dapat meningkatkan paparan kulit dengan sinar matahari. (Othman, 2012)

Dapat dipastikan bahwa aktivitas fisik akan meningkatkan massa tulang lokal, mengurangi eksresi kalsium dan meningkatkan efisiensi penyerapan sehingga meningkatkan serum kalsium yang menghasilkan *sparing* vitamin D. Selain itu, aktivitas fisik diketahui dapat mengurangi berat badan dengan cara meningkatkan laju lipolisis dan meningkatkan mobilisasi dari jaringan adiposa sehingga meningkatkan kadar serum vitamin D. (Othman, 2012)

e. Pubertas

Sistem enzim 25-hidroksi vitamin D3 1- α -hidroksilase telah terbukti distimulasi oleh esterogen, baik sendiri atau dalam kombinasinya dengan testosteron. Esterogen dan/atau steroid seks lainnya mungkin terlibat dalam memicu peningkatan pembentukan 1,25-hidroksi vitamin D pada awal masa pubertas, namun karena esterogen dan testosteron terus meningkat di semua tahap pubertas, pola sekresi steroid seks ini tidak dapat menjelaskan penurunan kadar 1,25-hidroksi vitamin D di antara tahap pubertas Tanner III hingga V. Perubahan dalam kadar serum somatomedin pada masa pubertas mirip dengan kadar 1,25-hidroksi vitamin D. Saat ini masih harus diklarifikasi apakah *growth hormone* dan/atau somatomedin merupakan salah satu regulator fisiologis metabolisme vitamin D pada masa pubertas. (Aksnes, 2015)

II.2.6 Komplikasi Terapi Vitamin D

Kadar vitamin D tertinggi yang dapat ditoleransi tubuh berdasarkan IOM (Institute of Medicine) ialah 4000 IU per hari untuk anak dan orang dewasa. Intoksikasi vitamin D berhubungan dengan berbagai efek samping seperti nefrolithiasis, hipertensi, anoreksia, nyeri dan muntah. Semua gejala tersebut akibat hiperkalsemia dan hanya terjadi pada asupan vitamin D yang sangat tinggi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tidak ditemukan kasus terkonfirmasi intoksikasi vitamin D bila kadar vitamin D dalam serum di bawah 500 nmol/L (200 ng/mL). Selain itu, asupan oral yang diperlukan untuk menghasilkan kadar vitamin D setinggi itu ialah lebih dari 20.000 IU/hari atau biasanya lebih dari 50.000 IU/hari. (Peterson, 2014)

II.3 Resistensi Insulin

II.3.1 Definisi

Definisi resistensi insulin sebenarnya sederhana yaitu suatu kondisi di mana sel tidak lagi berespon secara baik terhadap insulin di sirkulasi. Walaupun mekanisme molekulernya tidak sepenuhnya dipahami pada tingkat sel, kekuatan sinyal insulin menurun dari reseptornya kepada aksi akhirnya. Jika *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS-1) difosforilasi pada posisi serin / treonin, hal ini akan mengakibatkan peningkatan degradasi dari protein IRS-1 terfosforilasi sehingga melemahkan kekuatan sinyal insulin. (Sears, 2015)

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan di mana sejumlah insulin menghasilkan respons biologik yang subnormal. Biasanya, ditandai dengan menurunnya kemampuan insulin untuk menstimulasi penggunaan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa serta menekan produksi glukosa di hati. Selain itu, resistensi aksi insulin dapat terjadi pada metabolisme protein dan metabolisme lemak serta fungsi endotel vaskuler dan ekspresi gen. (Kim, 2011)

Resistensi insulin mendahului terjadinya Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Glukosa Puasa Terganggu (GPT), yang dapat memprediksi terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2. (Yi, 2013). Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan penyakit progresif yang melibatkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu keadaan di mana jaringan perifer menjadi tidak sensitif terhadap aksi insulin, mengakibatkan peningkatan produksi insulin oleh sel β pankreas. Baik prediabetes dan diabetes terjadi ketika sel β tidak mampu mengkompensasi kekurangan sensitivitas insulin pada jaringan target, menyebabkan hiperglikemia. (Kim, 2011)

Resistensi insulin menyebabkan peningkatan kebutuhan sekresi insulin pada sel β pankreas, sehingga meningkatkan kompensasi sekresi insulin dan hiperinsulinemia. Walaupun keadaan normoglikemia terjaga selama kompensasi sekresi insulin adekuat, kegagalan kompensasi untuk resistensi insulin dengan sekresi insulin yang adekuat muncul seiring berjalannya waktu, mengakibatkan gangguan pada homeostasis glukosa. Penyebab kegagalan sel β dalam menghadapi resistensi insulin tetap tidak diketahui, namun dapat berhubungan dengan faktor genetik atau keadaan fisiologis seperti akumulasi polipeptida amiloid pada islet pankreas. (Cruz, 2005)

II.3.2 Metode Penentuan Resistensi Insulin

Oleh karena resistensi insulin merupakan faktor utama dari terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2, berbagai strategi dikembangkan untuk mengidentifikasi anak-anak beresiko tinggi. Metode gold standard untuk menilai resistensi insulin adalah dengan *hyperglycemic-euglycemic clamp*. Metode ini memerlukan puasa semalaman diikuti dengan infus konstan insulin dan glukosa dengan sampel periodik dari konsentrasi glukosa dan insulin. Metode ini tidak praktis bila digunakan pada pasien rawat jalan. Teknik pengkajian lainnya yang biasanya digunakan adalah *Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test* (FSIVGTT). Tes ini tidak direkomendasikan untuk *screening* populasi massal karena tidak bersifat massal dan tinggi biaya. (Kim, 2011)

Sebagai alternatif, *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), yang menilai resistensi insulin melalui kadar glukosa puasa dan kadar insulin, digunakan untuk studi epidemiologi yang besar. Resistensi insulin dievaluasi dengan indeks HOMA-IR menggunakan formula standard: kadar insulin puasa ($\mu\text{IU/mL}$) x kadar glukosa puasa (mmol/L)/22.5. (Yi, 2014) Pada

penelitian anak-anak non-diabetes, HOMA-IR memiliki korelasi yang tinggi dengan *clamp* dan FSIVGTT, sangat berpotensi mendiagnosis Diabetes Mellitus tipe 2 pada populasi anak. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) sejak tahun 1999 sampai 2002 memeriksa prevalensi resistensi insulin, didefinisikan sebagai HOMA-IR lebih dari 4.39 atau lebih dari 2 SD di atas rata-rata HOMA-IR dan menyebutkan bahwa obesitas merupakan penentu utama dari resistensi insulin yang dependen terhadap usia, jenis kelamin dan ras. Prevalensi dari resistensi insulin pada remaja obesitas adalah 52.1% dan perempuan memiliki HOMA-IR lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Selain itu, anak Amerika-Meksiko memiliki HOMA-IR lebih tinggi dibandingkan dengan anak berkulit putih, sedangkan HOMA-IR pada anak berkulit hitam dan berkulit putih tidak berbeda secara bermakna. (Kim, 2011)

II.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Resistensi Insulin

a. Umur

Berbagai prediktor resistensi insulin diamati pada anak-anak dan remaja. Indeks massa tubuh dikaitkan dengan resistensi insulin pada anak-anak dan remaja, kelahiran prematur dan *Tanner stage* dikaitkan dengan resistensi insulin pada anak-anak, serta lingkar pinggang dikaitkan dengan resistensi insulin pada remaja. Prediktor ini dapat digunakan untuk mengoptimalkan skrining resistensi insulin pada populasi anak. (Lentferink, 2017)

b. Jenis Kelamin

Perempuan secara intrinsik lebih banyak mengalami resistensi insulin dibandingkan laki-laki karena alasan genetik dan gen yang dimaksud terkait dengan seks. Data genetik yang konsisten menunjukkan

adanya hipotesis insulin janin. Sebuah penelitian GENNID (Genetics of NIDDM), yang mencari kerentanan gen Diabetes Mellitus tipe 2, telah mengidentifikasi beberapa regio kromosom yang terkait dengan diabetes dan gangguan toleransi glukosa. Salah satunya daerah yang teridentifikasi berada pada kromosom X. (Murphy, 2004)

c. Genetik

Faktor risiko termasuk genetik, dianggap sebagai penentu besar dalam kejadian resistensi insulin akibat mutasi pada reseptor insulin atau protein yang terlibat dalam transduksi sinyal insulin. Varian *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR γ) Pro12Ala merupakan salah satu dari varian genetik pertama yang ditemukan terkait dengan penurunan risiko terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2. Ekspresi gen dan protein KLF14 telah diamati menurun pada otot dan jaringan adiposa individu yang mengalami Diabetes Mellitus tipe 2. (Tagi, 2019)

d. Pubertas

Pubertas merupakan periode perubahan hormon yang dinamis, yaitu seks steroid, androgen dan gonadotropin yang secara bertahap meningkat hingga mencapai kadar optimal pada akhir masa pubertas. *Growth Hormone (GH)* dan *Insulin-like Growth Factor (IGF-1)*, yang dihasilkan sebagai respon dari GH dan merupakan penanda sirkulasi yang lebih baik untuk sekresi GH, keduanya meningkat sampai kadar maksimal selama pubertas, namun menurun pada akhir pubertas. Selain itu, GH diketahui menyebabkan resistensi insulin. Pada tikus percobaan yang kelebihan GH, menunjukkan adanya penurunan sensitivitas insulin terkait dengan perubahan sinyal phosphoinositide-3 kinase, yaitu enzim

yang bekerja pada jalur persinyalan metabolik insulin. Oleh karena itu, GH dan IGF-1 dianggap sebagai mediator utama resistensi insulin pada masa pubertas. (Kelsey, 2016)

e. Diet

Asupan tinggi protein dapat menurunkan respons glukosa. Penelitian pada laki-laki dan perempuan obes yang hiperinsulinemik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna respon glukosa dengan diet tinggi protein (27% protein, 29% lemak dan 44% karbohidrat) dibandingkan dengan diet standar (16 protein, 27% lemak dan 57% karbohidrat). Protein dari ikan cod dapat mencegah resistensi insulin pada otot tikus percobaan yang obes, di mana protein cod memiliki *glucose disposal rate* yang lebih tinggi dibandingkan kasein dan protein kacang kedelai. Susu dan whey memiliki kemampuan meningkatkan sekresi insulin meskipun memiliki respons glukosa yang rendah (indeks glikemik = 30, indeks insulinemik = 90). Menurut penelitian Huriyati, SAFA diet menyebabkan penurunan indeks sensitivitas insulin sebesar 10%, namun indeks ini tetap sama pada anak dengan diet MUFA. Tipe lemak yang dikonsumsi sehari-hari mempengaruhi kadar lemak serum. Pasien dengan Diabetes Mellitus tipe 2 memiliki proporsi SAFA yang lebih tinggi dan asam linoleat yang lebih rendah dibandingkan dengan individu normal. Diet juga mempengaruhi komposisi asam lemak di otot, yang juga dipengaruhi oleh aktivitas fisik dan komposisi serat otot. (Huriyati, 2014)

f. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik menurunkan kadar gula darah puasa dan menurunkan resistensi insulin melalui peningkatan transpor glukosa ke

dalam sel otot dan meningkatkan deposit glikogen pada otot untuk menggantikan kehilangan glikogen saat berolahraga. Efek menguntungkan lainnya, aktivitas fisik dapat meningkatkan volume otot dan transpor glukosa ke otot. Penurunan berat badan akibat aktivitas fisik dapat menurunkan resistensi insulin pada remaja. Menurut penelitian, anak yang memiliki resistensi insulin cenderung tidak banyak bergerak. (Huriyati, 2014)

g. Obat-obatan

Steroid mencetuskan resistensi insulin secara langsung menghambat sinyal kaskade terutama GLUT-4 dalam sel-sel otot dengan mengurangi 30-50% dalam penyerapan glukosa serta mengurangi 70% dalam sintesis glikogen yang dipicu oleh insulin. Selain itu steroid juga bertanggung jawab terhadap katabolisme protein disertai dengan peningkatan asam amino serum, yang juga mengganggu sinyal insulin dalam sel otot. Steroid juga meningkatkan lipolisis, menghasilkan peningkatan asam lemak bebas dan trigliserida serum. Hal ini mengakibatkan akumulasi lipid intramioseluler (diasilgliserol) yang akan mengurangi masuknya dan penyimpanan glukosa intramuskuler. (Perez, 2015)

h. Penyakit Penyerta

Hubungan antara *Parathyroid Hormone* (PTH) dengan resistensi insulin didukung oleh penelitian intervensi yaitu paratiroidektomi dan penurunan kadar PTH serum pada pasien dengan kadar PTH yang tinggi, dapat menormalkan kadar glukosa darah puasa. Hubungan ini dikaitkan dengan hambatan sinyal insulin dalam adiposit oleh PTH. PTH melalui

ikatan pada *G-protein coupled receptor* merangsang enzim adenilat siklase yang meningkatkan produksi cAMP. Peningkatan kadar cAMP ini melalui aktivasi protein kinase menghasilkan fosforilasi *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS-1) pada serin. Reduksi ekspresi dari IRS-1 dan GLUT-4 serta penurunan transpor glukosa yang diinsuksi insulin menjelaskan hubungan antara tingginya kadar serum PTH dengan resistensi insulin. (Rahimi, 2014)

Seperti penyakit kronis lainnya, Gagal Ginjal Kronik (GGK) menunjukkan adanya inflamasi sistemik “low-grade” yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), TNF-alpha, IL-6, dan IL-1 β . Inflamasi dan stres oksidatif dibuktikan terjadi pada tahap awal GGK serta diketahui menginduksi resistensi insulin, terutama melalui peningkatan produksi sitokin proinflamasi. (Liao, 2012)

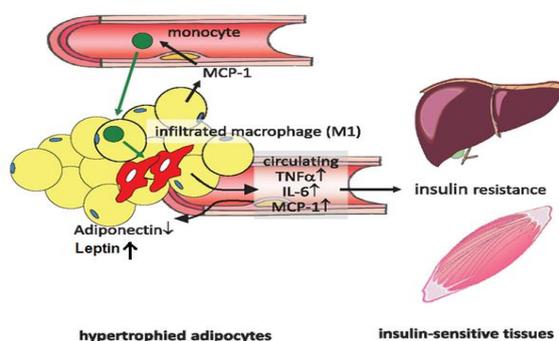
II.3.4 Resistensi Insulin pada Obesitas

Meningkatnya prevalensi obesitas menyebabkan meningkatnya komplikasi terkait obesitas seperti resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia dan Diabetes Mellitus tipe 2. Energi yang berlebihan pada obesitas dapat menyebabkan hiperplasia dan hipertrofi adiposit mengakibatkan stres oksidatif. Stres oksidatif dari adiposit memicu inflamasi kronik pada jaringan adiposa dan menghasilkan adipokin, asam lemak bebas dan mediator inflamasi. Inflamasi ini berhubungan dengan resistensi insulin perifer, resistensi insulin dari hepatosit, dan gangguan sekresi insulin dari sel β pankreas. Akhirnya, proses ini menyebabkan disregulasi homeostasis glukosa dan terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2. (Aa, 2015)

Distribusi lemak tubuh merupakan komponen terpenting dari terjadinya resistensi insulin. Transduksi sinyal insulin terganggu akibat adanya derivat asam lemak dari deposit lemak intramioseluler, yang menyebabkan menurunnya uptake glukosa dan berhubungan dengan resistensi insulin. Walaupun memiliki adiposit yang mirip, remaja dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) lebih resisten insulin dibandingkan dengan toleransi glukosa normal (TGN). Subyek dengan TGT memiliki lemak intramioseluler yang lebih tinggi, lemak visceral yang meningkat dan deposit lemak subkutan yang menurun, di mana hal ini tidak mengejutkan karena peningkatan lemak visceral berkaitan dengan resistensi insulin pada anak obes. Dikatakan bahwa deposit lemak menjadi lemak visceral dan jaringan nonadiposa lainnya merupakan hasil dari kelebihan lemak subkutan. Pada data dewasa, peningkatan ukuran sel lemak merupakan tanda dari terganggunya adipogenesis dan ditunjukkan berkaitan dengan terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2. Penelitian lain melaporkan bahwa peningkatan proporsi dari adiposit kecil dan terganggunya ekspresi marker adipogenesis juga berkaitan dengan resistensi insulin. Untuk menjelaskan konsep ini, remaja obes dibagi menjadi 2 kelompok: hasil rasio jaringan adiposa visceral dengan rasio visceral ditambah lemak adiposa subkutan ($VAT/[VAT+SAT]$) yang tinggi dan rendah. Grup dengan rasio tinggi memiliki proporsi adiposit besar yang lebih kecil dan ekspresi marker adipogenesis yang lebih sedikit. Adiposit besar menurunkan gen lipogenik untuk membatasi penyimpanan trigliserida dan mencegah disfungsi metabolik. Sedangkan penurunan ekspresi gen melibatkan diferensiasi sel adiposa yang diamati pada pasien Diabete Mellitus tipe 2 yang resisten insulin dibandingkan dengan kontrol yang sensitif insulin pada penelitian sebelumnya. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa penurunan fraksi adiposit subkutan

besar memiliki peran dalam abdominal abnormal dan resistensi insulin. (Kim, 2011)

Adiposit menghasilkan dan mensekresikan beberapa mediator penting yang berhubungan dengan resistensi insulin dan Diabetes Mellitus tipe 2. Mediator-mediator ini, yang dinamakan “adipositokin” menunjukkan aksi yang berbeda pada area sentral (seperti hipotalamus) dan perifer (seperti otot rangka) yang bervariasi dan dapat menjelaskan mekanisme terkait adiposit dengan risiko penyakit. Walaupun sejumlah adipositokin sudah teridentifikasi dan berkembang pesat selama beberapa tahun terakhir, fokus sekarang ialah pada leptin, Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6) dan adiponektin. (Cruz, 2005)



Gambar 4. Obesitas yang mencetuskan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa menyebabkan resistensi insulin (Tateya, 2013)

Leptin merupakan karakteristik adipositokin pertama, dan mekanisme utamanya ialah pada hipotalamus, yang akan meregulasi masukan dan keluaran energi dengan cara menekan intake makanan dan menstimulasi energi keluaran. Leptin secara langsung berhubungan dengan adiposit dan resistensi insulin pada anak, yang menunjukkan bahwa anak overweight memiliki resistensi terhadap efek antiobesitas dari leptin. Oleh karena leptin menstimulasi baik

metabolisme lemak dan glukosa pada hewan percobaan, tidak mengejutkan bahwa resistensi leptin pada anak telah melampaui disregulasi dari komposisi tubuh. (Cruz, 2005)

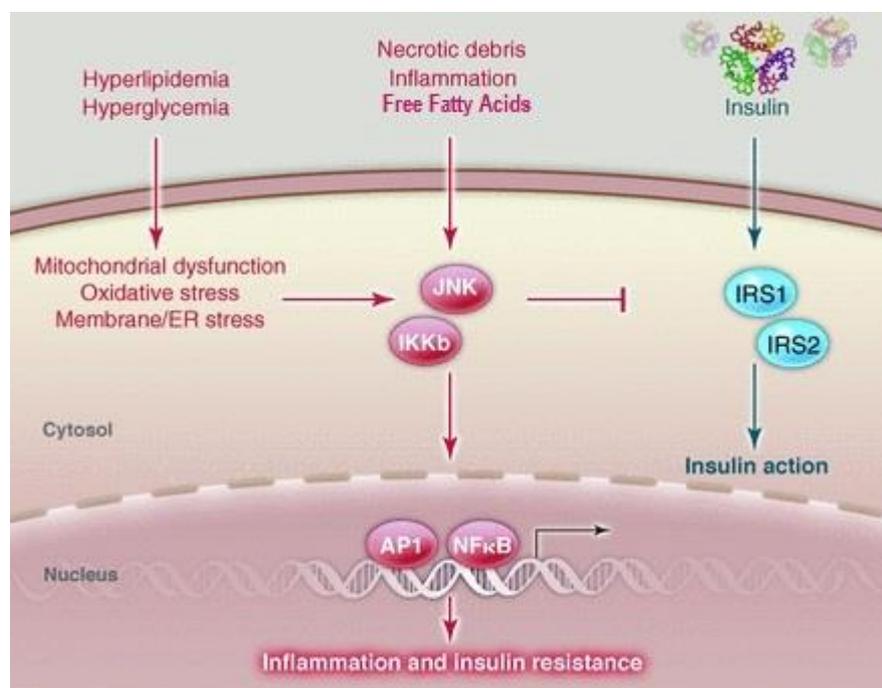
TNF-alpha dan interleukin-6 merupakan mediator proinflamasi dengan efek merugikan pada sensitivitas insulin serta aterosklerosis pada orang dewasa. Mirip dengan leptin, TNF-alpha dan IL-6 berkorelasi positif dengan adiposit pada anak, namun tidak seperti leptin, TNF-alpha dan IL-6 menunjukkan efek merusak homeostasis glukosa pada hewan percobaan. Kadar plasma dari TNF-alpha dan IL-6 meningkat sebagai respons dari kejadian inflamasi akut dan kronik pada anak. Obesitas dan sindrom metabolik merupakan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi kronik, dan TNF-alpha serta IL-6 mungkin berperan sebagai mediator inflamasi dari gangguan metabolik yang berhubungan dengan adiposit pada anak. (Cruz, 2005)

TNF-alpha dan IL-6 diekspresikan dalam kadar yang tinggi pada jaringan adiposa pasien obes. Beberapa penelitian menunjukkan peran TNF-alpha dan IL-6 pada regulasi adiponektin. Penelitian oleh Fasshauer, menunjukkan bahwa TNF-alpha dapat menurunkan kadar adiponektin mRNA pada sel 3T3-L1. Hal ini diperkuat dengan penelitian oleh Maeda bahwa TNF-alpha menghambat ekspresi gen dan produksi dari adiponektin. (Lihn, 2005)

Adiponektin berbanding terbalik dengan adiposit total pada anak. Kehilangan berat badan pada anak berhubungan dengan peningkatan adiponektin dan perbaikan resistensi insulin. Perubahan pada kadar adiponektin berhubungan erat dengan perubahan lemak tubuh serta mendahului perubahan pada sensitivitas insulin. (Cruz, 2005) Adiponektin juga berperan dalam mengurangi kadar *Free Fatty Acid* (FFA) plasma. Hal ini diperoleh berdasarkan

data penelitian terapi adiponektin pada tikus. Ketika adenovirus yang mengandung adiponektin berlebih disuntikkan pada tikus percobaan yang tidak memiliki adiponektin, terjadi peningkatan sensitivitas insulin dan menurunnya kadar FFA, glukosa dan insulin plasma. (Lihn, 2005)

Kadar FFA plasma meningkat pada obesitas. FFA menyebabkan resistensi insulin pada sebagian besar target organ insulin (otot skeletal, hati dan sel endotel). Mekanisme di mana FFA menginduksi resistensi insulin melibatkan akumulasi intramioseluler dan intrahepatik dari diasilgliserol (DAG) dan trigliserida, mengaktifkan serin/treonin kinase, mereduksi fosforilasi tirosin dari IRS-1 dan IRS-2 dan menghambat sinyal insulin. FFA juga memproduksi inflamasi kecil pada otot, hati dan lemak melalui aktivasi dari *Nuclear Factor- κ B* (NF κ B) dan *c-Jun NH2 terminal kinase* (JNK) yang mengakibatkan pelepasan sitokin proinflamasi. (Boden, 2008)



Gambar 5. Jalur sinyal inflamasi dan *fatty acid* terkait dengan resistensi insulin (Odegaard, 2013)

II.4 Hubungan antara Obesitas dengan Defisiensi Vitamin D pada anak

Beberapa mekanisme yang menyebabkan rendahnya kadar serum 25-hidroksi vitamin D pada anak obes, yaitu: (Vanlint, 2013)

a. Asupan Vitamin D yang Rendah

Asupan vitamin D yang rendah dilaporkan terjadi pada laki-laki obes bila dibandingkan dengan subjek kontrol dengan gizi baik.

b. Menurunnya Sintesis Vitamin D di Kulit

- Perubahan perilaku: Memungkinkan bila anak obes sedikit terpapar cahaya matahari bila dibandingkan dengan anak gizi baik, mengakibatkan menurunnya juga sintesis vitamin D.
- Menurunnya kemampuan sintesis: Kemampuan 7-dehidrokolesterol kulit tampak tidak terlalu berbeda antara anak obes dengan gizi baik. Adanya sintesis yang kurang lebih diakibatkan hubungan antara rendahnya kadar 25-hidroksi vitamin D serum dengan aktivitas di luar ruangan.

c. Perubahan Metabolisme

- 1- α -25-dihidroksi vitamin D berperan untuk membatasi prekursor, yaitu 25-hidroksi vitamin D. Oleh karena studi sebelumnya menemukan bahwa kadar 1- α -25-dihidroksi vitamin D meningkat pada obes, dipikirkan bahwa hal tersebut yang menyebabkan rendahnya kadar 25-hidroksi vitamin D. Studi besar selanjutnya menemukan bahwa kadar 1- α -25-dihidroksi vitamin D rendah pada obes, menyebabkan mekanisme umpan balik ini menjadi tidak relevan. Ditemukan bahwa jaringan adiposa pada wanita obes mengekspresikan kedua enzim baik untuk pembentukan 1- α -25-

dihidroksi vitamin D dan 25-hidroksi vitamin D. Pada jaringan adiposa subkutan juga ditemukan ekspresi yang rendah dari enzim 25-hidroksilase dan 1- α -hidroksilase. Data ini menunjukkan bahwa baik enzim 25-hidroksilase dan 1- α -hidroksilase terganggu pada obesitas.

- Radio-labelling menunjukkan bahwa 80% vitamin D yang diberikan pada tikus didepositkan secara cepat pada jaringan adiposa, yang kemudian dilepaskan secara lambat. *Liquid chromatography/mass spectroscopy* menunjukkan hubungan positif antara vitamin D di jaringan adiposa dan 25-hidroksi vitamin D serum, konsisten bahwa jaringan adiposa merupakan tempat penyimpanan untuk 25-hidroksi vitamin D, tetapi secara tidak spesifik menunjukkan adanya sequestrasi. Temuan laboratorium ini juga konsisten dengan studi klinis di mana irradiasi ultraviolet dan dosis oral vitamin D yang sama menghasilkan penurunan kadar serum 25-hidroksi vitamin D sebesar 57% pada individu obes dibandingkan dengan tidak obes.

Secara teori, efek dari berlebihnya lemak tubuh, yaitu 1) meningkatkan *clearance* metabolik dari vitamin D dan metabolitnya melalui peningkatan uptake, 2) menurunkan bioavailabilitas dari vitamin D sesaat setelah dideposit di adiposa, dan/atau 3) menciptakan dilusi volumetrik dari vitamin D akibat massa tubuh yang bertambah besar. Keterkaitan vitamin D dengan obesitas tidak hanya oleh suatu kondisi penimbunan jaringan adiposa, tetapi juga peningkatan kadar leptin. Leptin melalui fibroblast growth factor-23 (FGF-23), yaitu faktor fosfaturik yang berperan dalam metabolisme vitamin D di ginjal dapat menekan sintesis 1,25-hidroksi vitamin D, bentuk aktif vitamin D yang dibentuk di ginjal. Selain itu, leptin secara langsung dapat menekan ikatan 25-hidroksi vitamin D yang berada

disirkulasi dengan 1-hidroksilase (CYP27B1) dan 1,25-hidroksi vitamin D 24-hidroksilase (CYP24) pada ginjal dan jaringan adiposa. (Peterson, 2015)

Terdapat hubungan yang konsisten dalam literatur bahwa peningkatan IMT disertai dengan penurunan kadar 25-hidroksi vitamin D serum. Sebuah studi kecil, melaporkan terdapat hubungan antara obesitas dengan rendahnya kadar 25-hidroksi vitamin D serum, seiring dengan meningkatnya pula kadar hormon paratiroid (PTH) dan kadar 1- α -25-dihidroksi vitamin D. Namun studi besar selanjutnya menemukan bahwa obesitas berhubungan dengan rendahnya kadar 25-hidroksi vitamin D serum, meningkatnya kadar PTH dan rendahnya kadar 1- α -25-dihidroksi vitamin D. Studi tersebut juga melaporkan bahwa kadar lemak tubuh berbanding terbalik dengan kadar 25-hidroksi vitamin D serum, dan bahwa hubungan tersebut lebih kuat dibandingkan antara kadar 25-hidroksi vitamin D serum dengan IMT dan berat badan. (Vanlint, 2013)

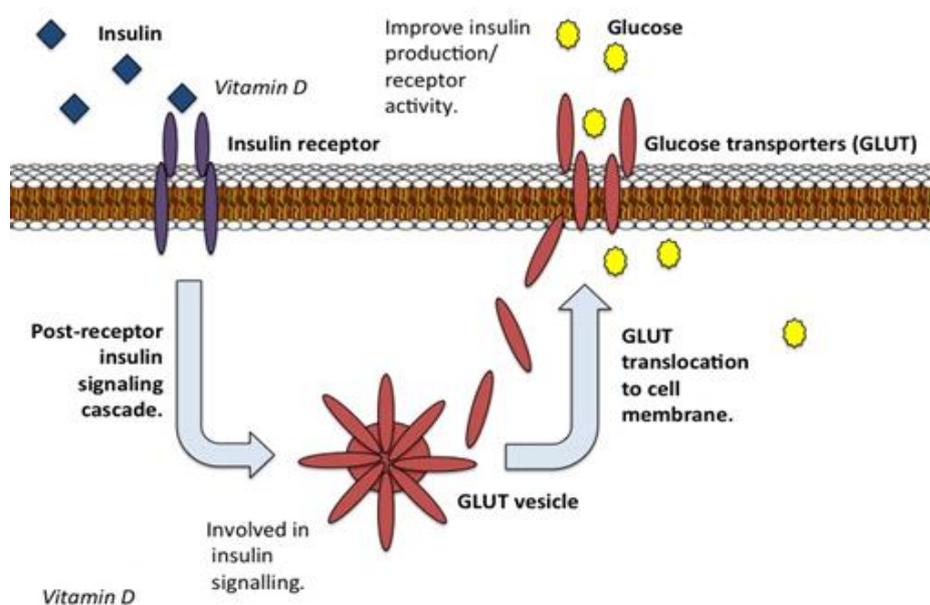
II.5 Hubungan antara Kejadian Resistensi Insulin dengan Defisiensi Vitamin D pada Anak Obes

Vitamin D diteliti memiliki peran penting serta menjadi salah satu faktor risiko terjadinya resistensi insulin. 1,25-dihidroksi vitamin D berperan penting dalam homeostasis glukosa melalui berbagai mekanisme yang berbeda dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada sel target (hati, otot rangka, dan jaringan lemak). (Sung, 2012) 1,25-dihidroksi vitamin D dapat meningkatkan uptake glukosa perifer melalui regulasi dari pooling kalsium intraseluler, yang berperan penting dalam proses intraseluler yang dimediasi insulin. (Cediel, 2016)

Polimorfisme gen dari *Vitamin D Binding Protein* (DBP), *Vitamin D Receptor* (VDR), atau *vitamin D 1 alpha-hydroxylase* (CYP1alpha) dapat

mempengaruhi pelepasan insulin dan mengakibatkan resistensi insulin. Selain itu polimorfisme gen tersebut dapat mengganggu produksi, transportasi dan aksi dari vitamin D. (Sung, 2012)

Sinyal VDR menginduksi insulin untuk meng-uptake glukosa di hati, jaringan adiposa dan otot skeletal. 1,25-dihidroksi vitamin D juga secara langsung mengaktifasi transkripsi dan ekspresi dari gen dan protein reseptor insulin pada manusia dan hewan percobaan. Pada penelitian in vivo, 1,25-dihidroksi vitamin D meningkatkan ekspresi dari GLUT-4 di sel otot serta menginduksi translokasi pada adiposit hewan percobaan. (Greco, 2019)



Gambar 6. Transport glukosa intrasel yang dipengaruhi vitamin D (Sandra Barbosa Silva, 2014)

Faktor penting lainnya yang berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin adalah inflamasi kronik "low-grade" yang seringkali diamati pada subyek. Konsekuensi langsung yang terjadi ialah amplifikasi produksi dari sitokin pro-inflamasi oleh makrofag dan adiposit. Vitamin D memodulasi sistem imun, dan

beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada obesitas sentral, defisiensi vitamin D berkorelasi dengan inflamasi dan mengurangi sensitivitas insulin, sedangkan suplementasi vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Vitamin D menurunkan pelepasan sitokin dan kemokin oleh adiposit dan kemotaksis oleh monosit, serta efeknya pada inflamasi sistemik dan jaringan spesifik dijelaskan melibatkan berbagai faktor termasuk supresi jalur NF- κ B, “shifting” sel T-helper menjadi TH2 anti-inflamasi, menghambat ekspresi *toll-like receptor 4* (TLR-4), serta menurunkan diferensiasi sel dendritik. (Greco, 2019)

Defisiensi vitamin D pada obes berefek melalui meningkatnya inflamasi pada sel otot dan meningkatnya infiltrasi sel imun serta aktivasi pro-inflamasi pada jaringan adiposa perimuskular dan intermioseluler. Dengan adanya sekresi molekul pro-inflamasi, sel imun dapat menginduksi inflamasi miosit dan berperan pada resistensi insulin melalui efek parakrin. Meningkatnya influks FFA dan molekul inflamasi terutama pada jaringan adiposa visceral juga dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin. (Wu, 2017)

Selain itu, adiponektin adipokin, yang disekresi oleh jaringan lemak dengan rasio terbalik pada berat badan dan indeks massa tubuh, dapat mewakili hubungan potensial antara defisiensi vitamin D dan resistensi insulin. Kadar vitamin D dan adiponektin sirkulasi yang rendah, keduanya berhubungan dengan gangguan sensitivitas insulin. Adiponektin memiliki efek sensitisasi insulin pada jaringan perifer serta efek modulasi pada glukoneogenesis. Vitamin D berinteraksi dengan adiponektin melalui hubungannya dengan metabolisme glukosa yang diregulasi oleh osteocalcin, protein yang berasal dari osteoblas, yang dipengaruhi oleh vitamin D. Selain itu 1,25-dihidroksi vitamin D juga

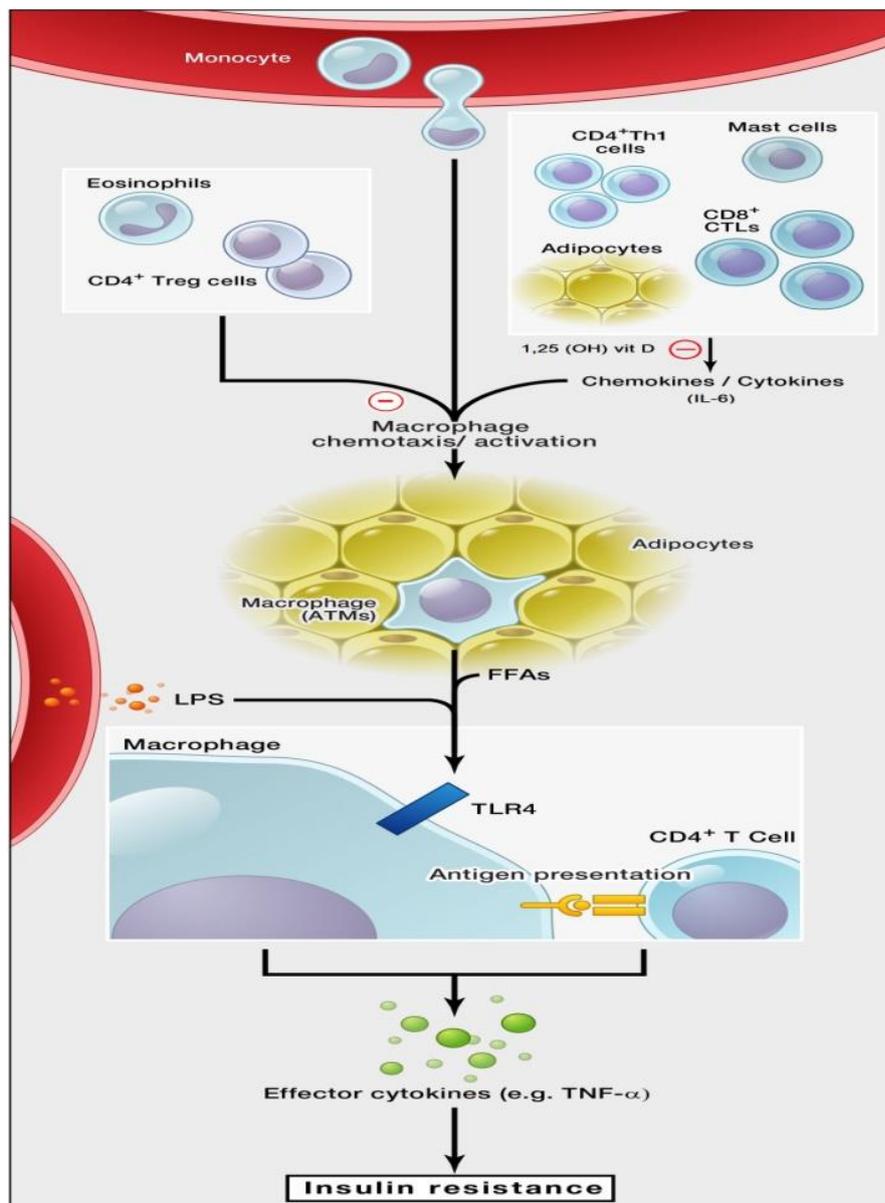
mengatur adipogenesis melalui mekanisme dependen VDRs yang berinteraksi dengan PPAR γ . (Greco, 2019)

PTH dapat mencetuskan resistensi insulin dengan menurunkan uptake glukosa pada hati, otot serta sel adiposa. Terapi PTH diberikan untuk menurunkan transpor glukosa yang distimulasi oleh insulin pada tipe sel yang menyerupai osteoblas. PTH dapat menyebabkan resistensi insulin dengan menurunkan jumlah transporter glukosa (GLUT1 dan GLUT-4) yang ada pada membran sel berfungsi untuk meningkatkan uptake glukosa. PTH juga dapat menekan pelepasan insulin dan mencetuskan resistensi insulin pada adiposit. Oleh karena itu, PTH memiliki dampak negatif terhadap sensitivitas insulin melalui perubahan komposisi tubuh serta menghambat sinyal insulin. Vitamin D dan PTH juga berhubungan dengan berbagai aksi lainnya di samping fungsi klasik mereka dalam pertumbuhan sel, diferensiasi dan apoptosis. Kedua hormon ini dapat meningkatkan kadar kalsium intraseluler dan jalur sinyal cepat berbagai jaringan termasuk adiposit dan sel otot. Vitamin D dapat menurunkan adiposit sehingga meningkatkan sensitivitas insulin secara tidak langsung melalui peningkatan massa otot. (Sung, 2012)

VDRs dan 1- α hidroksilase (enzim yang bertanggung jawab dalam aktivasi vitamin D) secara luas diekspresikan dalam jaringan manusia termasuk jaringan otot dan adiposa. Vitamin D berhubungan dengan integritas otot. Selain itu, suplementasi vitamin D pada anak sehat ditemukan dapat meningkatkan massa tubuh tanpa lemak (lean body mass) dan kadar serum 25-hidroksi vitamin D berhubungan dengan kekuatan otot pada remaja perempuan. Kadar 25-hidroksi vitamin D yang rendah dapat menurunkan massa dan fungsi otot serta

mengganggu uptake glukosa perifer sehingga dapat menurunkan sensitivitas insulin. (Kelly, 2011)

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan NAFLD. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan penyakit hati paling umum pada remaja. Beberapa faktor risiko potensial untuk NAFLD, termasuk obesitas dan resistensi insulin telah diidentifikasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara vitamin D yang rendah dengan NAFLD tidak diketahui. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berperan dalam terjadinya NAFLD dengan cara meningkatkan resistensi insulin. Kadar vitamin D yang rendah menyebabkan steatosis hati dan peradangan lobular dengan cara mengaktifkan sinyal pada Toll-like receptor dan sinyal inflamasi. Selain itu, keadaan resistensi insulin menyebabkan sel adiposa dan sel otot cenderung mengoksidasi lipid, yang menyebabkan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak bebas kemudian diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis. (Young Hoon Cho, 2018)



Gambar 7. Hubungan antara Vitamin D dengan Resistensi Insulin (Johnson, 2013)

II.6. Kerangka Teori

