

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG MASALAH**

Obesitas adalah ketidakseimbangan asupan energi (*energi intake*) dengan energi yang digunakan (*energi expenditure*) ditandai dengan penumpukan lemak berlebih atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan, serta berhubungan dengan peningkatan angka penyakit dan kematian <sup>1,2</sup>. Obesitas tidak hanya mempengaruhi individu, tetapi juga kesehatan masyarakat secara umum. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap obesitas meliputi predisposisi genetik, metabolik, hormonal, perilaku, dan lingkungan <sup>3</sup>. Dalam beberapa dekade terakhir, obesitas telah menjadi masalah endemik global baik di negara berkembang maupun maju. Sekitar 10-15% orang dewasa yang mengalami obesitas telah mengalami kondisi ini sejak masa remaja <sup>4</sup>. Menurut data WHO, Sekitar 16% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas di seluruh dunia mengalami obesitas pada tahun 2022. Prevalensi obesitas di seluruh dunia meningkat lebih dari dua kali lipat antara tahun 1990 dan 2022. Pada tahun 2022, 2,5 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan, termasuk lebih dari 890 juta orang dewasa yang mengalami obesitas. Hal ini setara dengan 43% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas (43% pria dan 44% wanita) yang mengalami kelebihan berat badan; peningkatan dari tahun 1990, saat 25% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan. Prevalensi kelebihan berat badan bervariasi menurut wilayah, dari 31% di Wilayah Asia Tenggara WHO dan Wilayah Afrika hingga 67% di Wilayah Amerika <sup>1</sup>. Di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun terjadi peningkatan obesitas yang cukup signifikan dari 10,5% di tahun 2007 menjadi 21,8% di tahun 2018. Anak usia 5-12 tahun di Indonesia menunjukkan kelebihan berat badan (*overweight*) sebanyak 18,8% dan 10,8% mengalami obesitas (*obesity*). Prevalensi obesitas nasional 2023 pada penduduk umur >18 tahun meningkat dari 21,8% (2018) menjadi 23,4% (2023). Urutan tiga provinsi dengan obesitas tertinggi yaitu DKI Jakarta (31,8%), Papua (31,3%), dan Sulawesi Utara (30,6%). <sup>5,6</sup>.

Obesitas terbagi menjadi dua jenis, yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Berdasarkan tempat penumpukan lemaknya, ada dikenal dengan sebutan obesitas sentral, yaitu obesitas yang menyerupai bentuk apel yang mana lemak disimpan pada pinggang dan rongga perut. Penumpukan lemak tersebut terjadi akibat adanya lemak berlebihan pada jaringan lemak subkutan dan lemak visceral perut. Obesitas sentral dikatakan lebih berisiko mengalami gangguan kesehatan terutama yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler. Sedangkan pada tipe obesitas perifer, lemak terakumulasi di sekitar daerah paha dan pinggul, sehingga paha tampak membulat dan bokong terlihat lebih besar dibandingkan orang-orang pada umumnya<sup>7,8</sup>.

Obesitas menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah yang meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi, adipokin, dan asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Peningkatan ini merupakan faktor risiko penting yang dapat berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik dan diabetes melitus (DM) tipe 2<sup>9,10</sup>.

Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al. (2023) ingin menilai korelasi kekuatan handgrip terhadap kebutuhan dosis insulin harian pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang melibatkan 240 pasien diabetes tipe 2 yang diukur kekuatan genggamannya dan dosis insulin hariannya. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien dengan Handgrip yang lebih tinggi memerlukan dosis insulin yang lebih rendah, setelah mengontrol faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, durasi diabetes, BMI, dan HbA1c. Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa kekuatan genggamannya dapat menjadi indikator sederhana dan non-invasif untuk memprediksi kebutuhan dosis insulin pada pasien diabetes tipe 2<sup>11</sup>.

Pengukuran resistensi insulin berperan penting dalam pengembangan ilmu pengetahuan dasar dan dalam praktek klinis. Standar baku emas untuk pengukuran resistensi insulin adalah *euglycemic hyperinsulinemic clamp*, tetapi memiliki prosedur yang rumit sehingga sulit diterapkan pada pemeriksaan skala besar. Metode lain untuk mengukur resistensi insulin yaitu *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR)<sup>12</sup>.

Terdapat beberapa penelitian terkait pemeriksaan indeks obesitas dan kesesuaian hasil resistensi insulin dengan menggunakan HOMA-IR. Studi oleh

Mohammadabadi dkk di Iran, dari total 61 subyek didapatkan hasil berdasarkan metode HOMA-IR, prevalensi RI yaitu 34% dan dengan menggunakan indeks TyG yaitu 61%, terdapat hubungan yang bermakna antara HOMA-IR dan TyG Index ( $r = 0.44$ ) ( $P < 0.001$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa prevalensi RI dengan indeks TyG lebih tinggi dibandingkan dengan metode HOMA-IR.<sup>13</sup> Hal ini sejalan dengan Studi oleh Vasques dkk di Brazil menemukan kesesuaian peningkatan antara HOMA-IR dan indeks TyG terhadap beberapa pengukuran indeks obesitas (IMT, LP, Persentase lemak tubuh)<sup>14</sup>. Studi yang dilakukan oleh Lim J dkk di Korea, menemukan peningkatan HOMA-IR sejalan dengan indeks TyG<sup>15</sup>.

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara pengukuran antropometri dan resistensi insulin pada populasi dewasa dan lansia. Namun, data mengenai hubungan ini pada populasi dewasa muda masih terbatas. Mengingat prevalensi obesitas dan diabetes yang terus meningkat di kalangan usia muda, penting untuk mengetahui hubungan antara pengukuran antropometri dan resistensi insulin pada populasi dewasa muda. Dengan mengetahui hubungan ini dapat mengidentifikasi individu dewasa muda yang berisiko mengalami resistensi insulin dan diabetes lebih dini, sehingga dapat dilakukan intervensi yang tepat untuk mencegah perkembangan penyakit ini di masa depan. Selain itu, penelitian ini juga dapat memberikan informasi baru tentang peran distribusi lemak tubuh dalam resistensi insulin pada populasi dewasa muda.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara lingkaran lengan atas, lingkaran perut dan handgrip terhadap kadar HOMA-IR pada subjek dewasa muda obesitas.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

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

“Apakah ada hubungan antara lingkaran lengan atas, tebal lipatan kulit dan handgrip terhadap kadar HOMA-IR pada subjek dewasa muda obesitas ?”

### **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1. TUJUAN UMUM**

Untuk mengetahui hubungan antara lingkar lengan atas, tebal lipatan kulit dan handgrip terhadap kadar HOMA-IR pada subjek dewasa muda obesitas.

#### **1.3.2. TUJUAN KHUSUS**

1. Untuk menilai hubungan antara lingkar lengan atas terhadap kadar HOMA-IR pada dewasa muda dengan obesitas.
2. Untuk menilai hubungan antara tebal lipatan kulit terhadap kadar HOMA-IR pada dewasa muda obesitas.
3. Untuk menilai hubungan antara handgrip terhadap kadar HOMA-IR pada dewasa muda obesitas.

### **1.4. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Terdapat hubungan antara lingkar lengan atas terhadap kadar HOMA-IR pada dewasa muda obesitas.
2. Terdapat hubungan antara tebal lipatan kulit terhadap kadar HOMA-IR pada dewasa muda obesitas.
3. Terdapat hubungan antara handgrip terhadap kadar HOMA-IR pada dewasa muda obesitas.

### **1.5. MANFAAT PENELITIAN**

**1.5.1. Manfaat Akademis :** Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang hubungan antara lingkar lengan atas, tebal lipatan kulit dan handgrip terhadap kadar HOMA-IR pada subjek dewasa muda dengan obesitas.

**1.5.2. Manfaat Klinis :** Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kejadian resistensi insulin berdasarkan kadar HOMA-IR pada subjek dewasa muda dengan obesitas.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Obesitas

##### 2.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) sehingga dapat mengganggu kesehatan, dimana terjadi peningkatan resiko penyakit kardiovaskular karena kaitannya dengan sindrom metabolik yang terdiri dari resistensi insulin, hiperinsulinemia, intoleransi glukosa/diabetes mellitus, dislipidemia, hiperurisemia, gangguan fibrinolisis, hiperfibrinogenemia dan hipertensi<sup>16,17</sup>.

Indeks massa tubuh merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur obesitas pada populasi orang dewasa. Adapun menurut klasifikasi WHO dikatakan sebagai obesitas jika didapatkan  $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$ , akan tetapi terdapat perbedaan nilai *cutoff* untuk populasi tertentu khususnya pada asia (Tabel 1)<sup>1,16</sup>.

*Edmonton Obesity Staging System (EOSS)* mengkategorikan tingkat keparahan obesitas berdasarkan dampak komplikasi terkait obesitas pada kesehatan medis, fisik dan psikologis.

| Obesity    |         |                           |             |                  |           |
|------------|---------|---------------------------|-------------|------------------|-----------|
|            | Stage 0 | Stage 1                   | Stage 2     | Stage 3          | Stage 4   |
| Medical    | absent  | pre-clinical risk factors | comorbidity | end-organ damage | end-stage |
| Mental     | absent  | mild                      | moderate    | severe           | end-stage |
| Functional | absent  | mild                      | moderate    | severe           | end-stage |

Tabel 1. *Edmonton Obesity Staging System (EOSS)*

Berdasarkan lokasi distribusi lemak, obesitas dibagi menjadi dua, yakni tipe android dan tipe ginekoid. Menurut distribusi lemaknya, obesitas dapat diklasifikasikan menjadi obesitas sentral (*android*) dan obesitas perifer (*gynoid*). Pada obesitas tipe sentral, lemak terakumulasi pada

daerah perut (abdomen). Sedangkan pada tipe obesitas perifer, lemak terakumulasi di sekitar daerah paha dan pinggul, sehingga paha tampak membulat dan bokong terlihat lebih besar dibandingkan orang-orang pada umumnya.<sup>8</sup>

Pada obesitas yang moderat, distribusi lemak regional merupakan indikator yang cukup penting terhadap terjadinya perubahan metabolik utamanya pada obesitas tipe sentral. Lemak daerah abdomen terdiri dari lemak subkutan dan lemak intra-abdominal. Jaringan lemak intraabdominal terdiri dari lemak visceral atau intraperitoneal yang terutama terdiri dari lemak omental dan mesenterial serta massa lemak retroperitoneal. Lemak subkutan dan lemak visceral mempunyai korelasi kuat dengan resistensi insulin. Vena porta merupakan saluran pembuluh darah tunggal bagi jaringan adiposa dan berhubungan langsung dengan hati. Mobilisasi asam lemak bebas akan lebih cepat dari daerah visceral dibandingkan dengan lemak daerah subkutan. Aktivitas lipolitik yang lebih besar dari lemak visceral, baik pada obes maupun non obes merupakan kontributor terbesar asam lemak bebas dalam sirkulasi.<sup>16,18</sup>

## **1. Epidemiologi**

Prevalensi obesitas berhubungan dengan urbanisasi dan mudahnya mendapatkan makanan serta banyaknya jumlah makanan yang tersedia. Urbanisasi dan perubahan status ekonomi yang terjadi di negara berkembang berdampak pada peningkatan prevalensi obesitas termasuk di Indonesia.<sup>16</sup>

2,5 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan, termasuk lebih dari 890 juta orang dewasa yang mengalami obesitas. Hal ini setara dengan 43% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas (43% pria dan 44% wanita) yang mengalami kelebihan berat badan; peningkatan dari tahun 1990, saat 25% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan. Prevalensi kelebihan berat badan bervariasi menurut wilayah, dari 31% di Wilayah Asia Tenggara.<sup>1</sup>

## **2. Patofisiologi**

Jaringan lemak merupakan depot penyimpanan energi yang paling

besar bagi mamalia dimana tugas utamanya adalah untuk menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respon terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respon terhadap kekurangan energi.<sup>16</sup>

Akumulasi lemak ditentukan oleh keseimbangan antara sintesis lemak (lipogenesis) dan pemecahan lemak (lipolisis-oksidasi asam lemak). Disamping kedua faktor tersebut, faktor lain yang juga berpengaruh adalah gender.<sup>16</sup>

Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Asam lemak dalam bentuk trigliserida dan asam lemak yang terikat pada albumin didapat dari asupan makanan atau sintesis lemak di hati. Trigliserida yang dibentuk dari kilomikron atau lipoprotein akan dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang dibentuk oleh adiposit dan disekresi ke dalam sel endotel yang berdekatan dengannya. Aktivasi LPL dilakukan oleh apoprotein C-II yang dikandung oleh kilomikron dan lipoprotein (VLDL). Kemudian asam lemak bebas akan diambil oleh sel adiposit sesuai dengan derajat konsentrasinya oleh suatu protein transport transmembrane. Bila asam lemak bebas sudah masuk ke dalam adiposit maka akan membentuk *pool* asam lemak. *Pool* ini akan mengandung asam lemak yang berasal baik dari yang masuk maupun yang keluar.<sup>16</sup>

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

Leptin merangsang pengeluaran gliserol dari adiposa dengan mesntimulasi oksidasi asam lemak dan menghambat lipogenesis.<sup>16</sup>

Lipolisis merupakan suatu proses dimana terjadi dekomposisi kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan adiposa. Hormone sensitive lipase (HSL) akan menyebabkan terjadinya hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak yang dihasilkan akan masuk ke dalam pool asam lemak, dimana akan terjadi proses re-esterifikasi, beta oksidasi atau asam lemak tersebut akan dilepas masuk ke dalam sirkulasi darah untuk menjadi substrat bagi otot skelet, otot jantung, dan hati. Asam lemak akan dibentuk menjadi ATP melalui proses beta oksidasi dan asam lemak akan dibawa keluar jaringan lemak melalui sirkulasi darah untuk kemudian menjadi sumber energi bagi jaringan yang membutuhkan.<sup>16</sup>

### 3. Diagnosis Obesitas

#### 3.1. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Pengukuran lemak tubuh secara langsung sangat sulit dilakukan dan sebagian pengukur pengganti dipakai rumus IMT dengan berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan ( $m^2$ ) untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Hubungan antara lemak tubuh dan IMT ditentukan oleh bentuk tubuh dan proporsi tubuh, sehingga demikian IMT dapat memberikan gambaran yang tidak sesuai mengenai keadaan obesitas karena variasi *lean body mass*. Dari pernyataan diatas, maka menggunakan IMT saja tidak cukup untuk dijadikan acuan obesitas bagi usia lanjut. IMT didesain untuk mengukur dan membandingkan tingkat kekurusan dan kegemukan suatu populasi, bukan jumlah lemak yang berlebih ataupun kurang pada individu. Walaupun  $IMT < 25 \text{ kg/m}^2$ , obesitas sentral dapat saja terjadi, sehingga penyesuaian IMT pada keadaan obesitas sentral perlu diperhatikan.<sup>16</sup>

| Klasifikasi        | BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) | Resiko Komorbid                                  |
|--------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Underweight</i> | $< 18,5$                | Rendah (meningkat akibat masalah klinis lainnya) |
| Normal             | $18,5 - 22,9$           | Sedang                                           |
| <i>Overweight</i>  | $\geq 23$               |                                                  |
| Resiko Obese       | $23-24,9$               | Meningkat                                        |
| Obese I            | $25-29,9$               | Sedang                                           |
| Obese II           | $\geq 30$               | Berat                                            |

Tabel 2. Klasifikasi IMT pada populasi di Asia<sup>19</sup>

### 3.2. *Edmonton Obesity Staging System (EOSS)*

*Edmonton Obesity Staging System (EOSS)* adalah sistem yang banyak digunakan dan divalidasi berdasarkan gangguan kesehatan terkait berat badan di antara individu dengan obesitas. EOSS mengkategorikan tingkat keparahan obesitas berdasarkan dampak komplikasi terkait obesitas pada kesehatan medis, fisik dan psikologis.

| Tahap EOSS | Deskripsi Konseptual Panggung                                                                                                                                          | Definisi Studi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0          | Tidak ada faktor risiko terkait obesitas, gejala fisik, psikopatologi, keterbatasan fungsional dan/atau gangguan kesejahteraan.                                        | Tidak ada faktor EOSS yang dilaporkan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1          | Adanya faktor risiko subklinis terkait obesitas, gejala fisik ringan, psikopatologi ringan, keterbatasan fungsional ringan dan/atau gangguan kesejahteraan.            | Salah satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukosa <math>\geq 5,6</math> mmol/L;</li> <li>• Kolesterol <math>\geq 5,2</math> mmol/L;</li> <li>• Trigliserida <math>\geq 1,7</math> mmol/L;</li> <li>• HDL <math>\leq 1,6</math> mmol/L;</li> <li>• LDL <math>\geq 3,3</math> mmol/L;</li> <li>• Tekanan darah sistolik <math>\geq 130</math> mmHg;</li> <li>• Tekanan darah diastolik <math>\geq 85</math> mmHg.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2          | Adanya penyakit kronis terkait obesitas yang mapan, keterbatasan sedang dalam aktivitas kehidupan sehari-hari dan/atau kesejahteraan.                                  | Salah satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukosa <math>\geq 6,9</math> mmol/L;</li> <li>• Didagnosis diabetes tipe 2 atau obat diabetes tipe 2;</li> <li>• Kolesterol <math>\geq 6,2</math> mmol/L;</li> <li>• Didagnosis hiperkolesterolemia;</li> <li>• Trigliserida <math>\geq 2,2</math> mmol/L;</li> <li>• HDL <math>\leq 1,0</math> mmol/L;</li> <li>• LDL <math>\geq 4,1</math> mmol/L;</li> <li>• Diagnostik hiperlipidemia atau obat hiperlipidemia;</li> <li>• Tekanan darah sistolik <math>\geq 140</math> mmHg;</li> <li>• Tekanan darah diastolik <math>\geq 90</math> mmHg;</li> <li>• Didagnosis hipertensi atau obat hipertensi;</li> <li>• Apnea tidur;</li> <li>• Gout;</li> <li>• Arthritis;</li> <li>• Kecemasan;</li> <li>• Aterosklerosis;</li> <li>• Hati berlemak;</li> <li>• Obat gagal jantung kongestif;</li> <li>• Obat pengencer darah;</li> <li>• Depresi.</li> </ul> |
| 3          | Kerusakan organ akhir yang mapan, psikopatologi yang signifikan, keterbatasan fungsional yang signifikan dan/atau gangguan kesejahteraan.                              | Salah satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina;</li> <li>• Serangan jantung;</li> <li>• Gagal jantung;</li> <li>• Trombosis;</li> <li>• Penyakit arteri koroner;</li> <li>• Penyakit paru obstruktif koroner;</li> <li>• Dispnea;</li> <li>• Sesak napas olahraga;</li> <li>• Operasi bypass arteri koroner;</li> <li>• Stroke.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4          | Cacat parah (berpotensi stadium akhir) dari penyakit kronis terkait obesitas, psikopatologi yang melumpuhkan, keterbatasan fungsional dan/atau gangguan kesejahteraan. | Tidak ada data tentang faktor-faktor ini yang tersedia untuk mengevaluasi tahap ini.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Tabel 3. *Klasifikasi EOSS Edmonton Obesity Staging System (EOSS)*

## **2.2. Resistensi Insulin Pada Obesitas**

### **2.2.1. Definisi Resistensi Insulin**

Resistensi insulin adalah suatu kondisi di mana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pancreas. Resistensi insulin terjadi beberapa dekade sebelum timbulnya penyakit Diabetes Melitus dan kardiovaskular lainnya. Resistensi insulin akan mengarah kepadatoleransi glukosa terganggu dan memiliki peran patofisiologi yang penting dalam perkembangan penyakit diabetes. Sebagai tambahan, resistensi insulin mengarah kepada abnormalitas metabolik lainnya yang berhubungan dengan sindrom metabolik / sindrom X. Pasien dengan resistensi insulin lebih mudah mengalami glukosa darah puasa terganggu, yang akan meningkatkan prevalensi partikel *low-dense lipoprotein* (LDL) yang kecil dan aterogenik. Obesitas sentral dan resistensi insulin membentuk patofisiologi dasar dari dislipidemia, toleransi glukosa yang menurun, dan adanya inflamasi kronik subklinik dan hipertensi pada sindrom metabolik. Resistensi insulin telah dideskripsikan sebagai suatu kondisi dimana insulin dalam jumlah yang lebih dari normal dibutuhkan untuk mencapai respon kuantitatif yang normal.<sup>16,22,28</sup>

### **2.2.2. Patogenesis**

Mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi insulin melibatkan jaringan metabolisme glukosa dan lemak yang kompleks, dengan sistem inflamasi yang memiliki peran penting. Kerja insulin yang penting adalah anti-lipolisis pada jaringan adiposa dan stimulasi dari lipoprotein lipase. Massa jaringan adiposa yang semakin banyak dihubungkan dengan obesitas menyebabkan *free fatty acid* (FFA) berada di dalam sirkulasi melalui kerja dari siklik-AMP tergantung enzim hormon lipase sensitif. FFA juga dilepaskan melalui lipolisis dari lipoprotein yang kaya akan trigliserida di jaringan dengan menggunakan lipoprotein lipase. Pada jaringan yang sensitif terhadap insulin, asam

lemak yang berlebihan akan menyebabkan resistensi insulin dengan cara penambahan substrat yang sudah ada sebelumnya dan dengan modifikasi sinyal yang diberikan. Ketika resistensi insulin sudah terjadi, peningkatan lipolisis terhadap trigliserida yang tersimpan di dalam jaringan adiposa menghasilkan asam lemak yang lebih banyak. Peningkatan konsentrasi FFA menghambat kerja anti-lipolitik dari insulin. Peran dari imunitas yang terganggu dan adanya infeksi juga telah diajukan dalam perkembangan dari resistensi insulin dan dapat memprediksikan perkembangan Diabetes Melitus tipe 2.<sup>22</sup>

### 2.2.3. Penyebab Resistensi Insulin

Beberapa penyebab terjadinya resistensi insulin :<sup>16</sup>

- Obesitas / *overweight* (terutama adipositas visera yang berlebihan)
- Kelebihan glukokortikoid (Sindroma Cushing atau terapi dengan steroid)
- Kelebihan hormon pertumbuhan (akromegali)
- Kehamilan, Diabetes Melitus gestasional
- Penyakit ovarium polikistik (PCOS)
- Lipodistrofi (didapat atau genetik; akibat akumulasi lipid di hati)
- Auto antibodi terhadap reseptor insulin
- Mutasi reseptor insulin
- Mutasi *peroxisome proliferators' activator receptor*  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )
- Mutasi yang menyebabkan obesitas genetik (misalnya mutasi reseptor melanokortin)
- Hemokromatosis (suatu penyakit hereditas yang menyebabkan akumulasi zat besi di jaringan)

### 2.2.4. Marker Resistensi Insulin

Menentukan resistensi / sensitivitas insulin secara kuantitatif pada manusia merupakan suatu kepentingan untuk ilmu investigasi dasar dan penggunaan lebih lanjut pada praktik klinik. Di antara alat yang digunakan untuk mengkarakteristikan resistensi insulin dan mengukur kerja insulin secara keseluruhan, teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp* adalah metode langsung dalam estimasi kadar resistensi insulin. Karena teknik ini membutuhkan infus insulin dan pengambilan sampel darah berulang,

maka dibutuhkan tolak ukur sederhana dan dapat dijangkau untuk mengevaluasi sensitifitas insulin. Penelitian epidemiologi skala besar lebih sering melakukan uji korelasi kadar insulin puasa dengan hasil yang dikhawatirkan.<sup>22</sup>

Resistensi insulin dapat diukur dengan berbagai cara. Kebanyakan metode yang diajukan sulit digunakan dalam praktik klinik. Karena hiperinsulinemia kompensatorik sangat berhubungan dengan resistensi insulin, maka telah diamati bahwa ada cara yang lebih bagus untuk mengidentifikasi pasien dengan resistensi insulin dibandingkan dengan pengukuran toleransi glukosa. Di sisi yang lain, metode analitik untuk pengukuran insulin belum ter-standarisasi, sehingga menjadikannya lebih sulit untuk membandingkan hasil konsentrasi insulin plasma dari satu laboratorium dengan laboratorium lainnya.<sup>22</sup>

Lebih dari 15 tahun yang lalu, model matematika dari dinamika fisiologis normal dari insulin dan glukosa menghasilkan *homeostasis model assessment* (HOMA), yang menyediakan rumus/formula untuk memperkirakan resistensi insulin (HOMA-IR) dan fungsi sel beta dari pengukuran glukosa darah puasa (GDP) dan kadar insulin puasa secara berturut-turut. Sebagai tambahan, *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) yang dijabarkan dari perubahan secara logaritma dari glukosa darah puasa (GDP) dan kadar insulin telah dibuktikan sebagai penanda resistensi insulin terbaik dibandingkan dengan *clamp*-IR (*insulin resistance*).

Efisiensi dan implikasi dari pengukuran pengganti untuk resistensi insulin bergantung pada sejauh mana hubungannya dengan perkiraan langsung dari variabel ini. Beragam metode untuk mengukur kuantitas resistensi insulin telah dijabarkan dan ditunjukkan melalui tabel di bawah ini :<sup>22</sup>.

| No | Method                                    | Comments                                                 | Advantages                                                 | Disadvantages                                                                 |
|----|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp | Gold standard method for quantifying insulin sensitivity | Direct measure of insulin under steady-state conditions    | Laborious, involves intra venous infusion of insulin, frequent blood sampling |
| 2  | Oral glucose tolerance test               | Clinically used to detect glucose intolerance            | Helps in estimating other surrogate indices                | Useful for glucose tolerance but not for IR                                   |
| 3  | Fasting insulin                           | Most practical method to measure IR                      | Detects insulin resistance before clinical disease appears | Lack of standardization of the insulin assay procedure                        |
| 4  | Glucose/insulin                           | Comparable to insulin                                    | Highly sensitive &                                         | Does not aptly reveal                                                         |

|    | ratio (G/I ratio)                                        | sensitivity measured by the FSIVGTTT                                                                        | specific for insulin sensitivity                                         | the physiology of insulin sensitivity                                                                              |
|----|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | Insulinogenic index                                      | Index of $\beta$ -cell function $\delta I$ (0-30 min)/ $\delta G$ (0-30 min)                                | Measure of first-phase insulin response to glucose challenge             | Not broadly validated                                                                                              |
| 6  | Homeostasis model assessment                             | Assesses inherent $\beta$ -cell function and insulin sensitivity $HOMA-IR = (G \times I) / 22.5$            | Simple, minimally invasive, predicts fasting steady-state G and I levels | Insulin sensitivity in subjects treated with insulin needs further validation                                      |
| 7  | Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)    | Mathematical transformation of FBG and insulin [QUICKI = $1 / \log (1 \mu u/mL) + \log (G \text{ mg/dL})$ ] | Consistent, precise index of insulin sensitivity, minimally invasive     | Normal range to be established for each laboratory due to significant inter laboratory variations in insulin assay |
| 8  | Minimal model analysis of frequently sampled intravenous | Indirect measure of insulin sensitivity / resistance                                                        | Analysis using the computer program MINMOD                               | Multiple blood sampling                                                                                            |
| 9  | Glucose insulin (GI) product                             | Index of whole-body insulin sensitivity                                                                     |                                                                          |                                                                                                                    |
| 10 | Fasting insulin resistance index (FIRI)                  | $(\text{fasting } G \times \text{fasting } I) / 25$                                                         |                                                                          |                                                                                                                    |

G : Glucose ; I : Insulin; IR : Insulin resistance; FBG : Fasting blood glucose

Tabel 4. Beragam metode untuk mengukur resistensi insulin

***Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp.*** Teknik ini telah dideskripsikan sebagai *gold standard* untuk mengukur resistensi insulin secara kuantitatif. Ini merupakan metode yang direkomendasikan untuk mengukur resistensi insulin secara kuantitatif pada manusia karena metode ini mengukur secara langsung efek insulin yang meningkatkan penggunaan glukosa pada keadaan yang menetap *in vivo*. Estimasi langsung dari resistensi insulin dengan teknik *euglycemic clamp* dan tes supresi insulin sangat menuntut, rumit, dan tidak praktis digunakan pada penelitian epidemiologi skala besar. Metode ini sangat menyusahkan, memerlukan kehati-hatian, dan mahal, menyebabkan metode ini jarang digunakan pada penelitian klinik skala besar dan sehingga irelevan untuk praktik klinik. Sebagai gantinya, setelah bertahun-tahun, beberapa index pengganti untuk mengukur sensitivitas atau resistensi insulin telah dikembangkan. *Glucose clamp* sulit digunakan pada penelitian skala besar karena prosedur yang rumit, yang membutuhkan infus insulin secara intravena, pengambilan sampel darah setiap 3 jam, dan pengaturan infus glukosa yang terus menerus.<sup>22</sup>

***Oral glucose tolerance test (Tes Toleransi Glukosa Oral = TTGO).*** TTGO adalah tes yang mudah dan sering dilakukan pada praktik medis untuk mendeteksi intoleransi glukosa dan Diabetes Melitus tipe 2.

Tes ini melibatkan pemberian glukosa untuk mengetahui seberapa cepat glukosa tersebut dibersihkan dari aliran darah. Hal ini mengacu kepada efisiensi tubuh untuk memanfaatkan glukosa setelah pembebanan glukosa. Saat TTGO, setelah 8 hingga 10 jam puasa, glukosa darah ditentukan pada menit 0, 30, 60, dan 120 mengikuti pembebanan glukosa oral standar (75 g). Metode ini lebih mengimitasi fisiologi normal dari aliran insulin dan glukosa dibandingkan dengan kondisi yang diakibatkan dari metode lain seperti *glucose clamp*, IST, atau *Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test* (FSIVGTT). Karena toleransi glukosa dan sensitivitas insulin berbeda secara konseptual, TTGO menyediakan informasi yang berguna mengenai toleransi glukosa namun bukan mengenai resistensi insulin. Namun, TTGO juga digunakan untuk memperkirakan penanda pengganti dari resistensi insulin. Toleransi glukosa terganggu menyebabkan beberapa penyimpangan saat TTGO. Pertama, peningkatan kadar konsentrasi glukosa plasma yang terus menerus dan cepat, dan kedua, kurangnya penurunan kadar glukosa plasma di bawah 140 mg/dL dua jam setelah mencapai titik puncak. Subjek dengan glukosa darah puasa terganggu memiliki glukosa darah puasa yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu dengan toleransi glukosa normal ataupun toleransi glukosa terganggu.<sup>16,22</sup>

***Fasting insulin (Insulin puasa).*** Pengukuran kadar insulin puasa telah lama dianggap sebagai pendekatan yang paling sederhana terhadap pengukuran resistensi insulin. Hal ini berkorelasi baik dengan resistensi insulin. Sejumlah korelasi telah ditemukan antara kadar insulin puasa dan kerja insulin seperti yang telah diukur melalui teknik *clamp*. Adanya tumpangtindih antara resistensi insulin dan subjek normal adalah suatu kendala, karena kurangnya standarisasi dari prosedur insulin assay ini. Namun, dengan insulin assay yang terpercaya, resistensi insulin dapat dideteksi dini, sebelum timbul gejala klinis. Karena kadar glukosa berubah dengan cepat pada keadaan postprandial, penggunaan insulin puasa untuk mengukur resistensi insulin sebaiknya dilakukan setelah puasa semalam, karena kadar glukosa yang beragam dapat mengacaukan pengukuran insulin yang simultan. Pada subjek yang sehat, peningkatan kadar insulin puasa (dengan kadar glukosa darah puasa yang normal)

sesuai dengan resistensi insulin. Pada populasi ini,  $1/(\text{insulin puasa})$  dapat menggantikan sensitifitas insulin yang menurun saat subjek menjadi lebih resisten terhadap insulin (dan kadar insulin puasa meningkat). Namun, hal ini tidak mencakup sekresi insulin yang sangat rendah pada keadaan hiperglikemi pada subjek diabetik atau subjek dengan intoleransi glukosa. Penggunaan insulin puasa untuk mengukur resistensi insulin terbatas karena tingginya kemungkinan hasil positif-palsu dan kurangnya standarisasi. Untuk mengatasi masalah ini, standarisasi dari insulin assay telah diajukan oleh ADA *Task Force*, untuk disertifikasi di laboratorium sentral. Tingginya kadar insulin plasma pada individu dengan toleransi glukosa yang normal menandakan resistensi insulin dan tingginya kadar insulin merupakan pertanda munculnya diabetes.<sup>22</sup>

***Glucose/insulin ratio (Rasio glukosa/insulin).*** Rasio glukosa insulin (G/I) telah digunakan dalam beberapa studi sebagai penanda resistensi insulin. Secara fungsional, hasilnya akan sama dengan  $1/(\text{insulin puasa})$  pada non-diabetik selama glukosa darah puasa berada dalam batas normal, namun tidak mencerminkan fisiologi yang mendasari sensitifitas insulin. Rasio G/I puasa adalah pertanda teoritikal yang belum sempurna untuk sensitifitas insulin. Pada studi yang dilakukan oleh Legro *et al*, rasio G/I puasa dibandingkan dengan sensitifitas insulin yang diukur oleh FSIVGTT. Ditemukan bahwa rasio G/I puasa sangat sensitif dan spesifik untuk mengukur sensitifitas insulin.<sup>22</sup>

***Insulinogenic index.*** *Insulinogenic index* (IG) adalah pertanda yang paling sering digunakan untuk fungsi sel beta. Ini adalah pertanda sekresi insulin yang dijabarkan dari TTGO.

$$\text{IGI} = \frac{\Delta \text{insulin (0-30 min)}}{\Delta \text{glucose (0-30 min)}}$$

Insulin diukur dalam  $\mu\text{U/mL}$  dan glukosa diukur dalam  $\text{mg/dL}$ . *Insulinogenic index* membantu memperkirakan kadar sekresi insulin dengan cara yang lebih fisiologis dari pemberian glukosa. Walaupun belum sepenuhnya tervalidasi secara ekstensif, *insulinogenic index* pada 30 menit pertama TTGO telah umum digunakan pada studi epidemiologi sebagai pengukur pengganti dari respon insulin fase 1 terhadap pembebanan glukosa.<sup>22</sup>

**Homeostasis Model Assessment (HOMA).** HOMA pertama kali ditemukan pada tahun 1985 oleh Matthews *et al.* Ini merupakan metode yang digunakan untuk mengukur resistensi insulin dan fungsi sel beta secara kuantitatif berdasarkan glukosa basal (puasa) dan konsentrasi insulin (atau C- peptida). HOMA adalah bentuk hubungan antara glukosa dan dinamika insulin yang memprediksi glukosa puasa dan konsentrasi insulin jangka panjang dari kombinasi yang memungkinkan antara resistensi insulin dan fungsi sel beta. Kadar insulin dipengaruhi oleh efek sel beta pancreas terhadap konsentrasi glukosa sementara konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa yang dimediasi oleh insulin melalui hepar. Sehingga, fungsi sel beta yang menurun akan memberikan respon yang kurang kepada sel beta untuk sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa. Resistensi insulin dicerminkan oleh efek penekanan yang kurang dari insulin terhadap produksi glukosa hepatic. HOMA telah dibuktikan sebagai alat pengukuran resistensi insulin pada tahap klinis maupun epidemiologis. HOMA menjelaskan homeostasis insulin-glukosa dengan cara matematis yang simpel, terjabarkan, dan non linear. Rumus untuk resistensi insulin telah disederhanakan dan menggunakan sampel darah puasa. Ini dijabarkan dari penggunaan produk insulin-glukosa, dibagi oleh konstanta. Hasil dari glukosa darah puasa  $\times$  insulin plasma puasa adalah indeks dari resistensi insulin hepatic.<sup>18,22,24,25</sup>

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glukosa} \times \text{insulin}) / 22,5$$

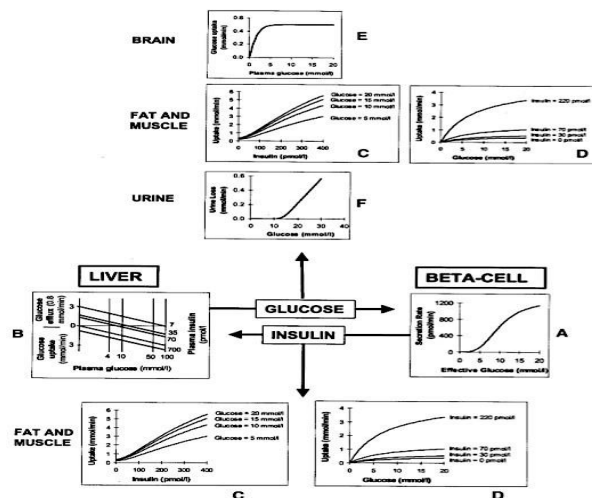
(insulin dalam  $\mu\text{U/L}$  dan glukosa diukur dalam  $\text{mmol/L}$ )

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glukosa} \times \text{insulin}) / 405$$

(insulin dalam  $\mu\text{U/L}$  dan glukosa diukur dalam  $\text{mg/dL}$ )

Konstanta 22,5 adalah faktor yang dinormalkan (contohnya: produk normal dari insulin plasma puasa adalah  $5 \mu\text{U/mL}$  dan glukosa darah puasa normal adalah  $4,5 \text{ mmol/L}$ , tipikal dari individu yang normal dan sehat  $=22,5$ ) dimana fungsi sel beta juga diklakulasi oleh rumus lain dengan menggunakan insulin puasa dan kadar glukosa.<sup>22</sup>

HOMA-IR telah diobservasi memiliki korelasi yang linear dengan *glucose clamp* dan *minimal model* dalam memperkirakan sensitifitas/resistensi insulin dalam berbagai studi di populasi yang berbeda-beda. Dijabarkan dari perhitungan matematis antara interaksi fungsi sel beta dan resistensi insulin, HOMA digunakan untuk mengukur insulin pada keadaan menetap dan konsentrasi glukosa. C-peptida, pengukur sekresi insulin (bukan kerja insulin), dapat digunakan di HOMA untuk fungsi sel beta dan resistensi insulin.<sup>18,22,24,25</sup> Gambar 2.6. Fisiologi yang menjadi dasar dari HOMA. Hubungan timbal balik antara hepar dan sel beta adalah pusat dari model. Konsentrasi glukosa plasma pada keadaan puasa diatur oleh hasil glukosa hepatic, yang merupakan insulin dependen (B). Konsentrasi insulin bergantung pada respons sel beta terhadap glukosa (A).



Gambar 1. Korelasi antara Glucose dengan Insulin HOMA-IR

Insulin memberi signal terhadap pengambilan glukosa pada lemak dan otot (C dan D). Pembuangan glukosa diatur di otak (E) dan ginjal (F) karena hanya bergantung pada glukosa, dan pada lemak dan otot karena bergantung pada glukosa dan konsentrasi insulin (C dan D)<sup>18</sup>

**Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).** QUICKI adalah transformasi matematis dari glukosa darah puasa dan konsentrasi plasma insulin yang dijabarkan secara empiris yang menyediakan indeks sensitifitas insulin yang lebih konsisten dan pasti dengan kemampuan prediktif positif yang lebih baik. Ini merupakan variasi dari rumus HOMA, dengan mengubah data dengan cara mengambil logaritma keduanya dan hasil timbal balik dari glukosa-insulin, sehingga lebih condong sedikit ke arah distribusi kadar insulin puasa. QUICKI memiliki korelasi linear yang lebih baik dengan determinasi sensitifitas insulin pada *glucose clamp* dibandingkan *minimal-model*, terutama pada subjek obesitas dan diabetik. QUICKI identikal secara virtual dengan rumus sederhana dari HOMA diberbagai aspek, kecuali log pada produk insulin glukosa yang digunakan untuk menghitung QUICKI.<sup>22,26</sup>

$$\text{QUICKI} = 1/[\log (\text{Insulin } \mu\text{U/mL}) + \log (\text{Glucose mg/dL})]$$

Table 1—Correlations of HOMA against other methods

| Insulin sensitivity method    | Correlation with HOMA-%S        | Comments                                   | HOMA model | Ref. | P      |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|------------|------|--------|
| Euglycemic clamp              | $R_s = 0.88$                    | NGT (n = 12), diabetes (n = 11)            | Equation   | 1    | 0.0001 |
| Euglycemic clamp              | $R_s = 0.82$                    | NGT (n = 62), diabetes (n = 53)            | Equation   | 21   | 0.0001 |
| Euglycemic clamp              | $r = 0.73$                      | Diabetes (n = 80)                          | Equation   | 22   | 0.0001 |
| Euglycemic clamp              | $r = 0.73$                      | Diabetes (n = 55)                          | Equation   | 30   | 0.0001 |
| Euglycemic clamp              | $r = 0.58$                      | NGT (n = 104)                              | Equation   | 31   | 0.0005 |
| Euglycemic clamp              | $r = 0.78$                      | Diabetes (n = 30)                          | Computer   | 18   | 0.0001 |
| Minimal model                 | $r = 0.7$                       | NGT (n = 87)                               | Equation   | 23   | 0.001  |
| Minimal model                 | $r = 0.88$                      | NGT (n = 7), IGT (n = 5), diabetes (n = 1) | Computer   | 32   |        |
| $\beta$ -Cell function method | Correlation with HOMA-% $\beta$ | Comments                                   | HOMA model | Ref. | P      |
| Hyperglycemic clamp           | $R_s = 0.69$                    | NGT (n = 10), diabetes (n = 11)            | Equation   | 1    | 0.001  |
| Hyperglycemic clamp           | $r = 0.62$                      | NGT (n = 104)                              | Equation   | 31   | 0.0005 |
| Hyperglycemic clamp           | $R_s = 0.9$                     | NGT (n = 36), diabetes (n = 21)            | Computer   | 33   | 0.001  |
| Hyperglycemic clamp           | $r = 0.87$                      | Diabetes (n = 30)                          | Computer   | 18   | 0.0001 |
| AIR (IVGTT)                   | $r = 0.73$                      | NGT (n = 7), IGT (n = 8), diabetes (n = 9) | Computer   | 25   |        |
| CIGMA                         | $r = 0.88$                      | NGT (n = 7), IGT (n = 8), diabetes (n = 9) | Computer   | 25   |        |
| CIGMA                         | $R_s = 0.87$                    | NGT (n = 11), diabetes (n = 12)            | Equation   | 1    | 0.0001 |

AIR, acute insulin response.

Tabel 5. Korelasi antara HOMA dengan metode lainnya<sup>18</sup>

QUICKI tidak dianggap sebagai model baru, namun sebagai logaritmadari HOMA-IR, yang menjelaskan korelasinya dengan HOMA yang hampir sempurna. Dia memiliki kelemahan yang mirip dengan penggunaan HOMA, dibandingkan dengan model komputer. Berdasarkan kemiripan antara QUICKI dan HOMA, kedua metode ini baik perbandingannya.<sup>22,26</sup>

Pada kondisi seperti diabetes, intoleransi glukosa, dan hiperlipidemia yang berhubungan dengan resistensi insulin, atau kombinasi beragam dari kelainan metabolik ini, nilai QUICKI telah diamati lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang sehat. Pasien dewasa dengan nilai QUICKI dibawah 0,357 memiliki risiko yang lebih tinggi atau biasanya muncul dengan manifestasi tipikal dengan sindrom metabolik.<sup>22,26</sup>

***Minimal model analysis of the frequently sampled intravenous glucose tolerance test.*** *Minimal model* adalah metode untuk memperoleh pengukuran tidak langsung (indirek) dari sensitifitas/resistensi insulin metabolik yang dikembangkan oleh Bergman *et al* pada tahun 1979. Nilai glukosa dan insulin yang diperoleh dari FSIVGTT digunakan pada metode ini. Data yang dikumpulkan dengan menggunakan metode ini, yang melibatkan pengambilan sampel darah berulang kali, diarahkan kepada analisis model minimal, menggunakan program komputer MINMOD untuk menghasilkan indeks sensitifitas insulin. Setelah berpuasa selama satu malam, glukosa dimasukkan secara intravena selama 2 menit, sejak menit 0. Jaman sekarang, modifikasi FSIVGTT digunakan dimana insulin eksogen juga dimasukkan melalui infus setelah bolus glukosa intravena diikuti oleh pengambilan sampel darah untuk estimasi glukosa plasma dan pengukuran insulin pada menit -10, -1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160, dan 180. Bersifat kontras dengan *glucose clamp* dan IST, yang bergantung pada kondisi yang menetap/stabil, pendekatan model minimal menggunakan data yang dinamis. Analisis model minimal dari modifikasi FSIVGTT bersifat lebih tidak menuntut dalam aspek kerja, karena tidak adanya infus intravena dan tidak dibutuhkan kondisi menetap/stabil, umumnya metode ini ditemukan lebih gampang dibandingkan dengan *glucose clamp*. Metode model minimal adalah metode yang sederhana, namun kerumitan dari prosedur pengambilan sampel, analisis data yang modern, dan biaya yang lebih besar menyebabkan ketidakcocokan untuk digunakan pada fungsi klinis.<sup>22</sup>

***Glucose Insulin (GI) product.*** Aplikasi dari produk glukosa

plasma dan konsentrasi insulin pada saat TTGO juga telah disetujui oleh beberapa peneliti sebagai indeks dari sensitifitas insulin menyeluruh. Resistensi insulin dapat dipertimbangkan dengan peningkatan insulin

| S No | Method                                 | Measurement                                                                                                                                                                         | Comments                                                                                                             |
|------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Matsuda index                          | $10\,000/\sqrt{(\text{fasting } G \times \text{fasting } I) (\text{mean } G \times \text{mean } I)}$                                                                                | Represents both hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin.                                                |
| 2    | Gutt index                             | $75\,000 + (G_0 - G_{120}) (\text{mg/dL}) \times 0.19 \times \text{BW}/120 \times G_{\text{mean}(0,120)} (\text{mmol/L}) \times \text{Log } [I_{\text{mean}(0,120)}] (\text{mU/L})$ | Good to predict onset of type 2 diabetes                                                                             |
| 3    | Stumvoll index                         | $0.156 - 0.0000459 \times I_{120} (\text{pmol/L}) - 0.000321 \times I_0 (\text{pmol/L}) - 0.00541 \times G_{120} (\text{mmol/L})$                                                   | Utilizes demographic data like age, sex and BMI along with plasma glucose and insulin to predict insulin sensitivity |
| 4    | Avignon index                          | $\text{Sib} = 10^6/[I_0 (\text{mU/L}) \times G_0 (\text{mmol/L}) \times \text{VD}]$<br>$\text{Si2h} = 10^6/[I_{120} (\text{mU/L}) \times G_{120} (\text{mmol/L}) \times \text{VD}]$ | Determines glucose tolerance and insulin sensitivity in single test                                                  |
| 5    | Oral glucose insulin sensitivity index | G and I concentrations from a 75 g OGTT at 0, 2, and 3 h (3 h OGTT) or at 0, 1.5, and 2 h (2 h OGTT). The formula includes six constants                                            |                                                                                                                      |
| 6    | Log (HOMA-IR)                          | Evaluates insulin resistance in insulin-resistant states like glucose intolerance and mild to moderate diabetes                                                                     |                                                                                                                      |

plasma, dan produk glukosa. Meskipun demikian, metode ini berkorelasi bagus dengan tingkat pembuangan glukosa yang dimediasi oleh insulin pada *euglycemic insulin clamp*. (17). **Fasting insulin resistance index (FIRI)**. FIRI diformulasikan oleh Duncan *et al* dalam pencariannya terhadap marker yang lebih berbeda, karena penggunaan atau rasio dari glukosa dan insulin mungkin kurang dapat dipercaya untuk estimasi resistensi insulin. Peningkatan sekresi insulin untuk mengembalikan tingkat glukosa plasma kembali normal mengarah kepada peningkatan kadar insulin yang menetap dan dicurigai glukosa juga demikian.<sup>22,29</sup>

$$\text{FIRI} = (\text{glukosa puasa} \times \text{insulin puasa}) / 25$$

Peneliti lain telah berusaha mencari cara yang lebih praktis untuk mengukur sensitifitas insulin dibandingkan dengan *euglycemic hyperinsulinemic clamp*. Cara untuk mendapatkan sensitifitas insulin secara menyeluruh dijabarkan dari glukosa plasma dan konsentrasi insulin pada saat TTGO mencerminkan sensitifitas insulin hepar dan juga otot.<sup>22</sup>

Metode *glucose clamp* telah menjadi referensi standar untuk pengukuran sensitifitas insulin secara langsung. Untuk penanda yang lebih sederhana, HOMA dan QUICKI adalah pilihan terbaik dan merupakan penanda pengganti yang sudah divalidasi secara ekstensif sebagai penanda yang dapat memberikan estimasi fisiologis dari homeostasis glukosa.<sup>22</sup>

Tabel 6. Beragam tanda pengganti yang telah dijabarkan untuk mengukur resistensi insulin<sup>17</sup>

## 2.4 Lingkar Lengan Atas

### 2.5.1. Definisi

Lingkar lengan atas adalah suatu pengukuran antropometri yang digunakan untuk mengidentifikasi malnutrisi pada seseorang. Lila merupakan pengukuran yang mudah dilakukan dan digunakan pula sebagai indikator protein dan energi. Biasanya lila digunakan pada anak-anak untuk mengukur status gizi dan pada wanita usia subur atau ibu hamil untuk mengukur risiko kurang energi kronis. Namun LILA juga dapat digunakan sebagai indikator status gizi pada dewasa. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat korelasi positif antara LILA dengan IMT, dimana lila <23,5 cm berhubungan dengan IMT <20 kg/m<sup>2</sup> dan hal ini menandakan risiko malnutrisi<sup>36</sup>.

Depkes (2010) menyebutkan bahwa lingkar lengan atas merupakan salah satu metode pengukuran komposisi tubuh yang digunakan untuk mengukur *fat free mass*. *Fat free mass* atau massa tubuh bebas lemak merupakan komposisi tubuh gabungan dari air, mineral, dan protein, dimana protein banyak disimpan dalam otot. Lengan terdiri dari lemak subkutan dan otot. Dalam menentukan massa otot pada lengan diperlukan pengukuran kombinasi bersama dengan tebal lemak trisep dalam perhitungan lingkar otot lengan atas atau area otot lengan atas. Perhitungan ini kemudian dapat digunakan untuk memprediksi perubahan protein dalam tubuh untuk menentukan status gizi seseorang. Penurunan lila dapat menunjukkan adanya penurunan baik massa otot maupun jaringan subkutan, atau keduanya. Sedangkan penurunan lila di negara berkembang dapat merefleksikan perubahan pada massa otot dikarenakan kecenderungan lila yang rendah pada negara tersebut

(Nunes et al., 2017).

Lengan memiliki *glucose clearance* yang lebih baik dibandingkan kaki, artinya pemanfaatan glukosa oleh otot di lengan lebih baik terlepas dari resistensi insulin. Hal ini disebabkan karena pada orang DM densitas GLUT4 lebih tinggi pada *fast muscle fiber*, dan disebutkan bahwa DM Tipe 2 adalah penyakit utama pada *slow muscle fibre*. *Slow muscle fibre* adalah otot yang lebih sensitif insulin dan lebih responsif dibandingkan dengan *fast muscle fibre*. Penurunan 40% GLUT4 pada *slow muscle fibre* disebutkan menjadi salah satu mekanisme terjadinya resistensi insulin pada DM Tipe 2. Hal ini kemudian menyebabkan GLUT4 lebih tinggi pada *fast muscle fibre*. Lengan didominasi oleh *fast muscle fibre*, sedangkan kaki didominasi oleh *slow muscle fibre*, sehingga ketika terjadi penurunan GLUT4 pada *slow muscle fibre* seperti yang terjadi pada DM tipe 2, menyebabkan uptake glukosa dan sensitivitas insulin di lengan pada pasien DM Tipe 2 lebih baik dibandingkan di kaki.

Kelebihan glukosa dalam tubuh akan disimpan di dalam hati dan otot dalam bentuk glikogen. Selain itu kelebihan glukosa juga dapat diubah menjadi lemak. Uptake glukosa yang lebih tinggi di lengan terlepas dari kondisi resistensi insulin menyebabkan adanya simpanan lemak lebih banyak sehingga penumpukannya dapat berdampak pada peningkatan lingkar lengan <sup>38</sup>.



Gambar 2. Meteran Pengukur LLA Merk SECA

|       |                         |
|-------|-------------------------|
| < 5   | Gizi kurang             |
| 5-85  | Gizi baik               |
| 85-95 | Gizi lebih (overweight) |
| >95   | Gizi lebih (obesitas)   |

Tabel 7. Klasifikasi Lingkar Lengan Atas Dewasa berdasarkan NHANES. 2003-2006

| Jenis Kelamin & Usia | n   | Re-rat a | SEM  | Persentil       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|----------------------|-----|----------|------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      |     |          |      | 5 <sup>th</sup> | 10 <sup>th</sup> | 15 <sup>th</sup> | 25 <sup>th</sup> | 50 <sup>th</sup> | 75 <sup>th</sup> | 85 <sup>th</sup> | 90 <sup>th</sup> | 95 <sup>th</sup> |
| Laki-Laki Centimeter |     |          |      |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 20-29 tahun          | 791 | 33,7     | 0,23 | 26,7            | 28,1             | 29,4             | 30,6             | 33,1             | 36,4             | 38,2             | 39,3             | 41,8             |
| 30-39 tahun          | 726 | 34,6     | 0,17 | 28,6            | 29,7             | 30,4             | 31,6             | 34,1             | 36,8             | 38,4             | 39,8             | 41,9             |
| 40-49 tahun          | 751 | 35,1     | 0,20 | 28,7            | 30,2             | 31,0             | 32,5             | 34,7             | 37,5             | 38,9             | 40,2             | 42,2             |
| 50-59 tahun          | 570 | 34,2     | 0,20 | 27,9            | 29,4             | 30,1             | 31,3             | 33,9             | 36,6             | 38,3             | 39,4             | 41,4             |
| 60-69 tahun          | 652 | 34,0     | 0,23 | 27,7            | 29,4             | 30,1             | 31,1             | 33,7             | 36,4             | 37,9             | 39,1             | 40,6             |
| 70-79 tahun          | 534 | 32,5     | 0,19 | 26,2            | 27,8             | 28,6             | 30,0             | 32,3             | 34,7             | 36,2             | 37,4             | 38,8             |
| Wanita               |     |          |      |                 |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 20-29 tahun          | 685 | 30,3     | 0,30 | 23,5            | 24,2             | 25,5             | 26,2             | 29,0             | 31,1             | 32,8             | 34,3             | 35,4             |
| 30-39 tahun          | 652 | 31,9     | 0,29 | 24,7            | 25,8             | 26,9             | 27,9             | 30,7             | 33,3             | 34,9             | 36,5             | 37,9             |
| 40-49 tahun          | 773 | 32,7     | 0,28 | 24,9            | 26,2             | 27,1             | 28,7             | 31,7             | 35,9             | 38,2             | 40,1             | 42,4             |
| 50-59 tahun          | 595 | 32,8     | 0,23 | 25,6            | 26,3             | 27,4             | 28,6             | 32,0             | 35,9             | 38,5             | 40,0             | 42,3             |
| 60-69 tahun          | 683 | 33,0     | 0,20 | 25,5            | 27,0             | 27,8             | 29,0             | 32,1             | 36,1             | 37,9             | 39,5             | 43,7             |
| 70-79 tahun          | 452 | 31,3     | 0,28 | 24,4            | 25,8             | 26,7             | 27,9             | 30,0             | 34,1             | 35,9             | 37,3             | 39,5             |
| ≥80 tahun            | 365 | 29,2     | 0,23 | 22,7            | 23,8             | 24,9             | 26,1             | 28,9             | 32,0             | 33,5             | 34,5             | 36,0             |

Tabel 8. Lingkar Lengan Atas Dewasa berdasarkan Jenis Kelamin & usia (20 tahun atau lebih) berdasarkan NHANES. 2003-2006

## 2.5. Tebal Lipatan Kulit (TLK)

### 2.5.1. Definisi

Teknik SKF mengukur lapisan lemak subkutan yang menutupi tubuh dengan menggunakan kaliper. Kaliper yang digunakan telah dikalibrasi sehingga mengerahkan tekanan konstan 10 g/mm<sup>2</sup>.

Lokasi :

1. triceps,
2. biceps,
3. subscapular
4. dan suprailiaka.

Kaliper tidak boleh terlalu ditekan karena dapat membuat ketidaknyamanan subjek dan mengurangi pengukuran tebal lipatan kulit.



Gambar 3. Kaliper merk plastic skinfold caliper slim guide  
style cat No : 12-1125

### 2.5.2. Interpretasi

Berikut adalah interpretasi tebal lipatan kulit <sup>39</sup> :

| JENIS KELAMIN | % LEMAK TUBUH | KLASIFIKASI            |
|---------------|---------------|------------------------|
| Laki-laki     | <8            | Kurus                  |
|               | 8-15          | Optimal                |
|               | 16-20         | Sedikit berlebih lemak |
|               | 21-24         | Gemuk                  |
|               | ≥25           | Obesitas               |
| Perempuan     | <13           | Kurus                  |
|               | 13-23         | Optimal                |
|               | 24-27         | Sedikit berlebih lemak |
|               | 28-32         | Gemuk                  |
|               | ≥33           | Obesitas               |

Tabel 9. Klasifikasi status gizi berdasarkan Tebal Lipatan Kulit berdasarkan Durnin, Wormersley 1974

| Percent Body Fat estimated according to Dumin and Womersley (1974) |       |       |       |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Male of Age in Years                                               |       |       |       |       |
| Sum of four<br>Skinfolds mm                                        | 17-29 | 30-39 | 40-49 | 50-72 |
| 15                                                                 | 4.8   |       |       |       |
| 20                                                                 | 8.1   | 12.2  | 12.2  | 12.6  |
| 25                                                                 | 10.5  | 14.2  | 15.0  | 15.6  |
| 30                                                                 | 12.9  | 16.2  | 17.7  | 18.6  |
| 35                                                                 | 14.7  | 17.7  | 19.6  | 20.8  |
| 40                                                                 | 16.4  | 19.2  | 21.4  | 22.9  |
| 45                                                                 | 17.7  | 20.4  | 23.0  | 24.7  |
| 50                                                                 | 19.0  | 21.5  | 24.6  | 26.5  |
| 55                                                                 | 20.1  | 22.5  | 25.9  | 27.9  |
| 60                                                                 | 21.2  | 23.5  | 27.1  | 29.2  |
| 62                                                                 | 22.2  | 24.3  | 28.2  | 30.4  |

Tabel 10. Tabel estimasi persen total lemak tubuh dari penjumlahan 4 lokasi TLK (bisep, trisep, subscapula dan suprailiaca) pada laki-laki berdasarkan *Durnin, Wormersley 1974*

|     |      |      |      |      |
|-----|------|------|------|------|
| 70  | 23.1 | 25.1 | 29.3 | 31.6 |
| 75  | 24.0 | 25.9 | 30.3 | 32.7 |
| 80  | 24.8 | 26.6 | 31.2 | 33.8 |
| 85  | 25.5 | 27.2 | 32.1 | 34.8 |
| 90  | 26.2 | 27.8 | 33.0 | 35.8 |
| 95  | 26.9 | 28.4 | 33.7 | 36.6 |
| 100 | 27.6 | 29.0 | 34.4 | 37.4 |
| 105 | 28.2 | 29.6 | 35.1 | 38.2 |
| 110 | 28.8 | 30.1 | 35.8 | 39.0 |
| 115 | 29.4 | 30.6 | 36.4 | 39.7 |
| 120 | 30.0 | 31.1 | 37.0 | 40.4 |
| 125 | 30.5 | 31.5 | 37.6 | 41.4 |
| 130 | 31.0 | 31.9 | 38.2 | 41.8 |
| 135 | 31.5 | 32.3 | 38.7 | 42.4 |
| 140 | 32.0 | 32.7 | 39.2 | 43.0 |
| 145 | 32.5 | 33.1 | 39.7 | 43.6 |
| 150 | 32.9 | 33.5 | 40.2 | 44.1 |
| 155 | 33.3 | 33.9 | 40.7 | 44.6 |
| 160 | 33.7 | 34.3 | 41.2 | 45.1 |
| 165 | 34.1 | 34.6 | 41.6 | 45.6 |
| 170 | 34.5 | 34.8 | 42.0 | 46.1 |
| 175 | 34.9 |      |      |      |
| 180 | 35.3 |      |      |      |
| 185 | 35.6 |      |      |      |
| 190 | 35.9 |      |      |      |
| 195 |      |      |      |      |
| 200 |      |      |      |      |
| 205 |      |      |      |      |
| 210 |      |      |      |      |

Tabel 11. Tabel estimasi persen total lemak tubuh dari penjumlahan 4 lokasi TLK (bisep, trisep, subscapula dan suprailiaca) pada laki-laki berdasarkan *Durnin, Wormersley 1974*

| Female with Age in Years |       |       |       |       |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Total Sum Skinfold mm    | 16-29 | 30-39 | 40-49 | 50-68 |
| 15                       | 10.5  |       |       |       |
| 20                       | 14.1  | 17.0  | 19.8  | 21.4  |
| 25                       | 16.8  | 19.4  | 22.2  | 24.0  |
| 30                       | 19.5  | 21.8  | 24.5  | 26.6  |
| 35                       | 21.5  | 23.7  | 26.4  | 28.5  |
| 40                       | 23.4  | 25.5  | 28.2  | 30.3  |
| 45                       | 25.0  | 26.9  | 29.6  | 31.9  |
| 50                       | 26.5  | 28.2  | 31.0  | 33.4  |
| 55                       | 27.8  | 29.4  | 32.1  | 34.6  |
| 60                       | 29.1  | 30.6  | 33.2  | 35.7  |
| 65                       | 30.2  | 31.6  | 34.1  | 36.7  |
| 70                       | 31.2  | 32.5  | 35.0  | 37.7  |
| 75                       | 32.2  | 33.4  | 35.9  | 38.7  |
| 80                       | 33.1  | 34.3  | 36.7  | 39.6  |
| 85                       | 34.0  | 35.1  | 37.5  | 40.4  |
| 90                       | 34.9  | 35.8  | 38.3  | 41.2  |
| 95                       | 35.6  | 36.5  | 39.0  | 41.9  |
| 100                      | 36.4  | 37.2  | 39.7  | 42.6  |
| 105                      | 37.1  | 37.9  | 40.4  | 43.3  |
| 110                      | 37.8  | 38.6  | 41.0  | 43.9  |
| 115                      | 38.4  | 39.1  | 41.5  | 44.5  |
| 120                      | 39.0  | 39.6  | 42.0  | 45.1  |
| 125                      | 39.6  | 40.1  | 42.5  | 45.7  |
| 130                      | 40.2  | 40.6  | 43.0  | 46.2  |
| 135                      | 40.8  | 41.1  | 43.5  | 46.7  |
| 140                      | 41.3  | 41.6  | 44.0  | 47.2  |
| 145                      | 41.8  | 42.1  | 44.5  | 47.7  |
| 150                      | 42.3  | 42.6  | 45.0  | 48.2  |
| 155                      | 42.8  | 43.1  | 45.4  | 48.7  |
| 160                      | 43.3  | 43.6  | 45.8  | 49.2  |
| 165                      | 43.7  | 44.0  | 46.2  | 49.6  |
| 170                      | 44.1  | 44.4  | 46.6  | 50.0  |
| 175                      |       | 44.8  | 47.0  | 50.4  |
| 180                      |       | 45.2  | 47.4  | 50.8  |
| 185                      |       | 45.6  | 47.8  | 51.2  |
| 190                      |       | 45.9  | 48.2  | 51.6  |
| 195                      |       | 46.2  | 48.5  | 52.0  |
| 200                      |       | 46.5  | 48.8  | 52.4  |
| 205                      |       |       | 49.1  | 52.7  |
| 210                      |       |       | 49.4  | 53.0  |

Tabel 12. Tabel estimasi persen total lemak tubuh dari penjumlahan 4 lokasi TLK (bisep, trisep, subscapula dan suprailiaca) pada perempuan berdasarkan *Durnin, Wormersley 1974*

## 2.6 Kekuatan Handgrip

### 2.6.1. Definisi

Kekuatan genggam tangan (*handgrip strength*) adalah metode yang umum digunakan untuk memperkirakan kekuatan otot ekstremitas atas. Ini telah digunakan secara sukses untuk memperkirakan komplikasi dan kematian pasca operasi dan secara langsung berhubungan dengan status nutrisi. Kekuatan genggam tangan merupakan suatu indikator status nutrisi yang sangat berguna, khususnya saat pengukuran antropometri gagal membedakan seseorang *undernourished* dari *underweight*. Sampai saat ini masih belum jelas faktor- faktor apa saja

yang menentukan kekuatan genggam tangan pada kelompok lansia <sup>30</sup>.

Kekuatan genggam atau *handgrip strength test* merupakan metode untuk memprediksi resiko malnutrisi pada pasien akibat komplikasi penyakit. Penurunan massa otot (sarkopenia) dan kekuatan genggam berkaitan dengan adanya penyakit kronik, salah satunya diabetes mellitus. Hal ini disebabkan kondisi hiperglikemia yang mempengaruhi fungsi kontraktile dan kekuatan otot sehingga menurunkan kekuatan genggam otot <sup>31</sup>. Kondisi gangguan nutrisi, baik berat badan berlebih atau kurang. Keduanya merupakan resiko sarkopenia. Pada berat badan kurang terjadi penurunan massa otot dan lemak, sedangkan pada berat badan berlebih walaupun kelebihan massa lemak, namun massa otot menurun <sup>31</sup>. Kekuatan otot diukur melalui pengukur kekuatan genggam atau alat *handgrip dynamometer*, nilai untuk penurunan massa otot adalah <26 kg pada laki-laki dan <18 kg pada perempuan. Menurut penelitian mengatakan bahwa aktivitas fisik yang kurang memicu kenaikan berat badan sehingga mengalami obesitas yang dapat meningkatkan resiko diabetes mellitus. Berdasarkan fenomena ini maka peneliti meneliti hubungan aktivitas fisik penderita diabetes mellitus terhadap nilai *handgrip* <sup>30</sup>.

#### **2.6.2. Pengukuran Kekuatan *Handgrip***

*Handgrip dynamometer* merupakan alat dalam bentuk sistem digital yang tepat dalam melakukan penilaian terhadap kekuatan genggam di tangan yang dominan pada seseorang dengan usia yang lebih tua <sup>32</sup>. Pengukuran dengan metode ini telah direkomendasikan oleh *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) untuk mengukur fungsi otot juga merupakan metode yang disarankan dalam *Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project*, dan secara umum digunakan dalam pengukuran kekuatan ekstremitas atas <sup>33</sup>.

*Handgrip dynamometer* digunakan dalam pengukuran kekuatan otot genggam karena kelebihanannya yang mudah, murah dan praktis <sup>34</sup>. Penelitian yang dilakukan <sup>35</sup> juga mengukur kekuatan otot genggam menggunakan *electronic handgrip dynamometer*. *Handgrip dynamometer* ini dirancang auto menangkap dan merekam hasil maksimal dalam kilogram (kg).



Gambar 4. Handgrip Dynamometer CAMRY EH 101

Dari konsensus *Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS)* merekomendasikan nilai acuan kekuatan cengkeraman. AWGS 2019 mempertahankan definisi sebelumnya tetapi merevisi algoritme diagnostik, protokol, dan beberapa kriteria : Kekuatan otot yang rendah didefinisikan sebagai kekuatan genggam tangan **<28 kg untuk pria** dan **<18 kg untuk wanita**. Hingga saat ini belum ada referensi cut-off untuk populasi Indonesia.

|  |         |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| Criteria                                                                             | Men     | Women   |
| AWGS                                                                                 | < 28 kg | < 18 kg |

Gambar 5. Kriteria Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS) 2019