

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Peningkatan prevalensi sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular pada populasi non-diabetes telah menjadi perhatian global dalam dekade terakhir. Meskipun diabetes tipe 2 sering menjadi fokus utama dalam studi metabolik, individu non-diabetes dengan resistensi insulin juga menunjukkan peningkatan risiko terhadap dislipidemia dan komplikasi kardiometabolik lainnya. Salah satu mekanisme yang mendasari kondisi ini adalah resistensi insulin pada jaringan adiposa, yang dikenal sebagai *Adipose Tissue Insulin Resistance* (Adipo-IR). *Adipose Tissue Insulin Resistance* mengacu pada ketidakmampuan insulin untuk menekan lipolisis di jaringan lemak, yang menyebabkan peningkatan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*, FFA) dalam sirkulasi dan berkontribusi pada gangguan metabolik (Wei et al., 2023).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ADIPO-IR berkorelasi positif dengan berbagai komponen sindrom metabolik, termasuk peningkatan lingkaran pinggang, kadar trigliserida, dan glukosa puasa. Dalam studi oleh Zhang et al., ADIPO-IR ditemukan meningkat secara signifikan pada individu dengan sindrom metabolik dibandingkan dengan kontrol sehat, dan berfungsi sebagai prediktor independen untuk kondisi tersebut (Zhang et al., 2021). Selain itu, penelitian oleh Wei et al. Indeks Adipo-IR juga dikaitkan dengan peningkatan risiko perlemakan hati non-alkoholik atau *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) pada individu non-diabetes (Wei et al., 2023).

Parameter profil lipid yang mencakup kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), trigliserida dan *small dense LDL* (sdLDL) merupakan komponen penting dalam mengevaluasi status metabolik. Kelainan lipid ini mencerminkan proses resistensi insulin, peningkatan lemak visceral, dan inflamasi subklinis yang mendasari perkembangan sindrom metabolik. Oleh karena itu,



secara menyeluruh bukan hanya berperan sebagai indikator risiko, tetapi juga sebagai alat penting dalam deteksi dini gangguan metabolik pada individu non-diabetes.

Penelitian terkini mendukung bahwa parameter lipid konvensional dapat membantu menilai risiko sindrom metabolik, bahkan pada populasi non-

diabetes. Studi sistematis dan meta-analisis oleh Mardi et al. menunjukkan bahwa kadar non-HDL kolesterol berhubungan signifikan dengan peningkatan kejadian sindrom metabolik, baik pada populasi dewasa maupun anak-anak. Mereka juga menemukan bahwa kadar trigliserida yang tinggi dan HDL yang rendah konsisten terkait dengan peningkatan risiko sindrom metabolik berdasarkan kriteria *National Cholesterol Education Program* (NCEP) dan *Adult Treatment Panel III* (ATP III) dan *International Diabetes Federation* (IDF). Hasil ini menegaskan pentingnya penggunaan pemeriksaan profil lipid dalam pendekatan preventif terhadap penyakit metabolik (Mardi et al., 2022).

A. Resistensi insulin

1. Definisi

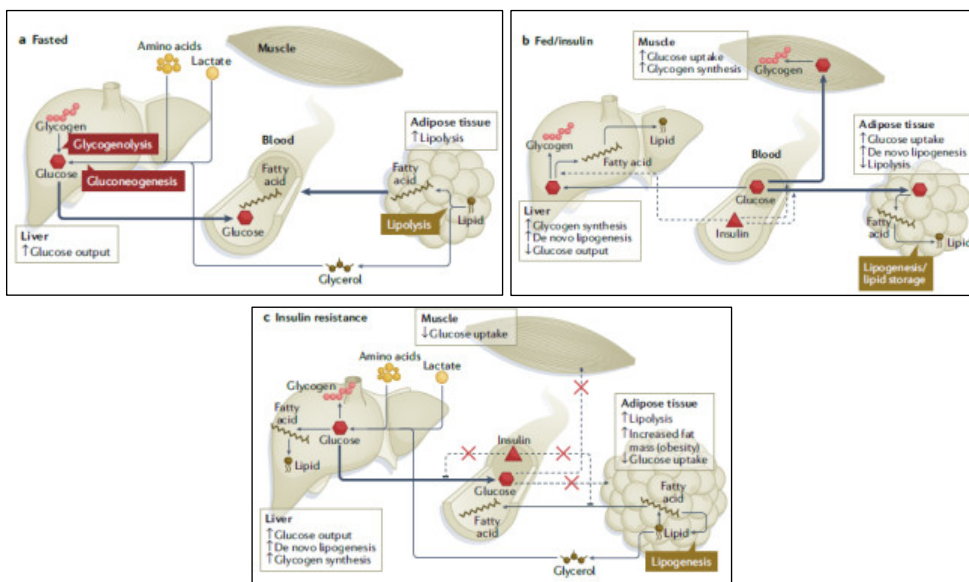
Resistensi insulin merupakan gangguan respon biologis jaringan tubuh terhadap stimulasi insulin. Jaringan utama yang berperan dalam resistensi insulin meliputi otot rangka, hati, dan jaringan lemak atau adiposa yang merupakan sasaran utama aksi insulin. Pada keadaan resistensi insulin, jaringan-jaringan tersebut tidak dapat memanfaatkan glukosa dengan baik, yang mengakibatkan pankreas perlu menghasilkan lebih banyak insulin untuk mempertahankan kadar glukosa darah yang normal, yang disebut sebagai hiperinsulinemia. Mekanisme ini pada awalnya membantu tubuh dalam mengatur kadar glukosa, tetapi seiring waktu, peningkatan kebutuhan insulin tidak dapat lagi diimbangi oleh pankreas, yang akhirnya menyebabkan tingginya kadar glukosa darah dan bisa berkembang menjadi diabetes tipe 2 (Nolan & Prentki, 2019).

Resistensi insulin biasanya diiringi oleh sejumlah gangguan metabolik lain, seperti dislipidemia, hipertensi, dan peradangan kronis yang rendah. Hal ini dapat memicu berbagai masalah serius, termasuk penyakit kardiovaskular dan penyakit hati berlemak non-alkohol (Nolan & Prentki, 2019). Resistensi insulin turut berkontribusi pada munculnya sindrom metabolik, suatu keadaan yang ditandai oleh risiko yang meningkatkan kemungkinan diabetes tipe 2 serta memerlukan modifikasi pola hidup seperti peningkatan kegiatan fisik yang sehat (Nolan & Prentki, 2019).



2. Mekanisme resistensi insulin

Regulasi metabolisme spesifik jaringan selama puasa, makan, dan resistensi insulin ditampilkan pada Gambar 1. Selama puasa hati menghasilkan glukosa, sebagian besar melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis. Hati menghasilkan glukosa dari glikogen dan mensintesis glukosa dari prekursor tiga karbon seperti gliserol dan laktat. Pada saat yang sama, jaringan adiposa melepaskan gliserol dan asam lemak bebas melalui proses lipolisis. Kedua bahan ini digunakan oleh hati dan otot sebagai sumber energi. Insulin berfungsi untuk menghentikan proses-proses ini, kadar insulin rendah saat puasa, yang memungkinkan lipolisis dan *output* glukosa hepatic yang tinggi sebagai adaptasi metabolik untuk mempertahankan homeostasis glukosa (James et al., 2021).



Gambar 1. Mekanisme insulin dalam keadaan puasa (*fasted*), makan (*fed*), dan pada keadaan resistensi insulin (James et al., 2021)

Kadar glukosa darah meningkat dan sel β pankreas mengeluarkan insulin setelah makan (*fed state*). Selanjutnya, insulin berfungsi untuk mengatur homeostasis glukosa dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan



otot dan mengurangi pengeluaran glukosa dari hati. Glukosa disimpan di hati dan otot, tetapi di adiposit digunakan untuk menghasilkan gliserol-trigliserida. Insulin juga mendorong lipogenesis di hati dan menghambat lipolisis. Mekanisme ini sebagian besar dimediasi oleh produksi sinyal insulin melalui jalur PI3K-AKT. Jalur ini memulai

banyak proses anabolik, salah satunya adalah translokasi GLUT4 untuk pengambilan glukosa (James et al., 2021).

Insulin secara fisiologis menghambat glikogenolisis hepatic pada individu sehat, namun mekanisme ini terganggu pada kondisi resistensi insulin, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis. Selain itu, resistensi insulin mengakibatkan peningkatan lipolisis dan kadar asam lemak bebas, meskipun proses lipogenesis tetap aktif dan dapat memperburuk disfungsi metabolik (James et al., 2021).

Resistensi insulin adalah kondisi patofisiologis ketika sel target, seperti otot rangka, hati, dan jaringan adiposa, menunjukkan respons yang menurun terhadap aksi insulin, khususnya dalam pengambilan glukosa, sintesis glikogen, dan dalam penghambatan lipolisis dan glukoneogenesis. Ini mendorong pankreas untuk meningkatkan produksi insulin (hiperinsulinemia kompensatori) dalam upaya untuk mempertahankan homeostasis kadar glukosa. Secara klinis, resistensi insulin adalah patogenesis mendasar dari berbagai gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2, sindrom metabolik, obesitas, dan penyakit kardiovaskular (James et al., 2021). Resistensi insulin dapat terjadi secara sistemik yang artinya mengganggu respons insulin di beberapa organ utama secara bersamaan, atau spesifik jaringan yang hanya terbatas pada satu atau dua jaringan saja. Contoh yang umum terjadi adalah resistensi insulin dimulai di jaringan adiposa atau hati dan kemudian menyebar ke jaringan otot melalui sirkulasi asam lemak bebas dan mediator inflamasi. Penelitian sebelumnya membuktikan resistensi di otot dan hati cenderung muncul lebih awal bahkan sebelum obesitas yang mencolok, yang menunjukkan bahwa distribusi dan kualitas jaringan adiposa mungkin lebih penting daripada jumlah totalnya (James et al., 2021).

3. Resistensi insulin pada jaringan adiposa (*Adipose Tissue Insulin Resistance / ADIPO-IR*).

Jaringan adiposa merupakan organ metabolik dan endokrin yang kompleks,



utama adiposit: putih (*white adipose tissue/WAT*), coklat (*brown* dan *beige*). *White adipose tissue* berperan sebagai penyimpan bentuk trigliserida, serta berfungsi sebagai organ endokrin dan berbagai adipokin yang memengaruhi metabolisme glukosa. Perluasan jaringan adiposa terjadi melalui dua mekanisme utama, hipertrofi sel lemak dan hiperplasia (pembentukan sel lemak

baru). Namun, ekspansi yang bersifat patologis, terutama hipertrofi berlebih tanpa dukungan vaskular memadai dapat memicu hipoksia, stres oksidatif, dan peradangan lokal. Ketidakseimbangan ini menyebabkan remodeling jaringan, penumpukan kolagen, dan gangguan fungsi adiposit, serta menurunnya kapasitas jaringan untuk menyimpan lemak secara efisien (Morais et al., 2022).

Disfungsi jaringan adiposa terjadi ketika kemampuan penyimpanan lipid WAT jenuh, sehingga FFA meningkat dalam sirkulasi dan disimpan secara ektopik pada organ seperti hati dan otot. Peningkatan lipolisis basal pada adiposit hipertrofik menghasilkan pelepasan FFA yang berinteraksi dengan *Toll-like Receptor* (TLR2/4), mengaktifasi jalur inflamasi NF- κ B, dan mendorong ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Kondisi ini mengganggu jalur pensinyalan insulin melalui penurunan fosforilasi *Insulin Receptor Substrates* (IRS-1) dan AKT, yang menyebabkan resistensi insulin. Akumulasi lipid ektopik, seperti diasilgliserol dan ceramida, juga berkontribusi dalam menghambat transduksi sinyal insulin di jaringan perifer. Oleh karena itu, disfungsi jaringan adiposa memiliki peran sentral dalam patogenesis resistensi insulin dan gangguan metabolik terkait obesitas (Morais et al., 2022).

Jaringan adiposa juga melepaskan adiponektin, yang memiliki efek anti-inflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin (Richard et al., 2020). Adiposit yang resisten terhadap insulin juga mengalami disfungsi sekresi adipokin dengan ditandai turunnya sekresi adiponektin yang seharusnya menambah sensitivitas insulin, disertai meningkatnya TNF- α dan IL-6, yang memperberat peradangan sistemik. Selain itu, saat tubuh mengalami resistensi insulin, terjadi peningkatan lipolisis atau pemecahan lemak yang terjadi secara berlebihan, yang lebih lanjut menghasilkan FFA yang berlebihan dan beredar dalam sirkulasi, yang memperparah resistensi insulin di jantung, hati dan otot. Oleh karena itu, penting untuk modifikasi gaya hidup yang mengubah fungsi dan peradangan jaringan adiposa, untuk mengendalikan resistensi insulin (James et al., 2021).



Insulin resistance (ADIPO-IR) adalah indeks spesifik yang nilai resistensi insulin pada jaringan adiposa dengan formula dikalikan kadar FFA puasa. Berbeda dengan indeks-indeks

seperti *Homeostasis Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) yang mengukur resistensi insulin secara umum, ADIPO-IR dirancang untuk mengukur bagaimana jaringan adiposa (lemak) merespons insulin dalam kaitannya dengan metabolisme *Free Fatty Acid* (FFA). Nilai ini menunjukkan kegagalan insulin untuk menghentikan lipolisis yang terjadi di jaringan adiposa. Semakin tinggi nilai ADIPO-IR, semakin berat derajat resistensi insulin jaringan adiposa (Kojta et al., 2020).

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi ADIPO-IR

Sejumlah faktor, termasuk akumulasi lipid aktif, inflamasi jaringan lemak, ukuran dan distribusi adiposit (khususnya visceral dan subkutan), dan kadar adipokin (seperti adiponektin), berkorelasi dengan nilai ADIPO-IR dan tingkat resistensi insulin jaringan adiposa. Ada korelasi kuat antara peningkatan ADIPO-IR dan obesitas, khususnya tipe visceral. Hormon seperti insulin, estrogen, dan TNF- α juga berperan dalam memodulasi resistensi insulin adiposa. Studi menunjukkan bahwa peningkatan ADIPO-IR dapat ditemukan bahkan sebelum kadar glukosa darah meningkat, menjadikannya biomarker awal yang sensitif (Kojta et al., 2020).

Fisiologis resistensi insulin pada jaringan adiposa dapat pula dipengaruhi oleh faktor jenis kelamin, terutama melalui perbedaan hormonal, komposisi jaringan adiposa, dan ekspresi genetik yang terkait dengan sensitivitas insulin. Jenis kelamin memainkan peran penting dalam memengaruhi sensitivitas insulin pada jaringan adiposa, terutama pada individu dengan obesitas. Estrogen, hormon dominan pada perempuan, diketahui memiliki efek protektif terhadap resistensi insulin melalui peningkatan sensitivitas insulin di jaringan adiposa subkutan, serta modulasi ekspresi reseptor insulin dan transpor glukosa (Wei et al., 2023).

Perbedaan ekspresi genetik turut berperan dalam perbedaan ADIPO-IR antar jenis kelamin secara molekuler. Penelitian ini mengidentifikasi bahwa gen *IRS1*, yang merupakan komponen kunci dari jalur sinyal insulin kanonik, diekspresikan secara signifikan lebih rendah pada pria dibanding wanita dengan obesitas, yakni



dah. Temuan ini mengindikasikan bahwa perbedaan ekspresi *IRS1* adalah penentu utama dari rendahnya efektivitas insulin dalam jaringan adiposa pada pria. Ketidakseimbangan pada jalur antilipolisis ini sudah dapat menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas sirkulasi meskipun tidak bermakna dalam respons insulin terhadap lipogenesis, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin sistemik dan risiko diabetes tipe 2.

yang lebih tinggi pada pria (Arner et al., 2024). Dengan demikian, perbedaan seks dalam ADIPO-IR dapat dijelaskan oleh kombinasi antara kepekaan insulin terhadap lipolisis, tingkat lipolisis basal, dan ekspresi IRS1 dalam jaringan adiposa subkutan.

Studi oleh Wei et al. (2023) menunjukkan bahwa meskipun nilai ADIPO-IR rata-rata antara pria dan wanita tidak berbeda secara signifikan, hubungan antara ADIPO-IR dan risiko NAFLD jauh lebih kuat pada wanita, khususnya yang mengalami hiperlipidemia dan berusia ≥ 50 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa wanita, terutama pascamenopause, lebih rentan terhadap dampak buruk ADIPO-IR terhadap metabolisme lipid dan penumpukan lemak di hati. Faktor hormonal seperti estrogen yang menurun setelah menopause, perbedaan distribusi lemak, dan kemungkinan sensitivitas adiposit terhadap insulin menjadi penjelasan biologis utama. Selain itu, komponen lipid seperti LDL ditemukan sebagai penguat utama hubungan ini, dengan risiko NAFLD meningkat lebih dari 4 kali lipat pada wanita dengan LDL tinggi dan ADIPO-IR yang tinggi. Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa interaksi antara jenis kelamin, status lipid, dan resistensi insulin jaringan adiposa memainkan peran kunci dalam patofisiologi NAFLD dan kemungkinan komplikasi metabolik lainnya (Wei et al., 2023).

Penelitian Zhang et al. mengevaluasi hubungan antara Adipo-IR dengan sindrom metabolik pada populasi Tiongkok bagian utara. Hasil menunjukkan bahwa ADIPO-IR secara signifikan lebih tinggi pada individu dengan sindrom metabolik dibandingkan kelompok kontrol, bahkan setelah penyesuaian terhadap usia dan jenis kelamin. Studi ini juga menemukan bahwa wanita memiliki nilai ADIPO-IR yang lebih rendah dibandingkan pria pada kelompok dengan status metabolik serupa, menandakan adanya pengaruh biologis jenis kelamin terhadap sensitivitas insulin jaringan adiposa (Zhang et al., 2021).

Perbedaan usia secara fisiologis dapat memengaruhi resistensi insulin jaringan adiposa melalui berbagai mekanisme termasuk perubahan komposisi tubuh, aktivitas hormonal, dan fungsi mitokondria sel lemak. Pada usia muda, terutama usia



awal, sensitivitas insulin pada jaringan adiposa cenderung lebih tinggi pada individu dengan sindrom metabolik yang optimal dan tingginya sensitivitas reseptor insulin (Arner et al., 2024). Seiring dengan bertambahnya usia, terjadi akumulasi lemak jaringan massa otot, dan peningkatan peradangan kronik tingkat seluler (Arner et al., 2024) yang menyebabkan peningkatan nilai ADIPO-IR (Wei et al., 2023). Selain itu, ekspansi jaringan adiposa subkutan yang menurun pada lansia

dapat menyebabkan kelebihan asam lemak bebas yang tidak tersimpan dengan baik, sehingga meningkatkan lipotoksitas dan memperburuk resistensi insulin (Wei et al., 2023).

Studi longitudinal menunjukkan bahwa individu berusia lanjut mengalami peningkatan ADIPO-IR secara progresif meskipun tanpa perubahan signifikan pada kadar glukosa darah, menandakan bahwa resistensi insulin jaringan adiposa dapat menjadi penanda awal disfungsi metabolik pada populasi lansia (Sato et al., 2024). Lebih lanjut, penelitian pada populasi Asia menunjukkan bahwa korelasi antara ADIPO-IR dan penyakit metabolik seperti NAFLD dan dislipidemia menjadi lebih kuat seiring bertambahnya usia, mendukung anggapan bahwa faktor usia merupakan determinan penting dalam heterogenitas respon metabolik terhadap insulin (Wei et al., 2023). Oleh karena itu, dalam konteks penelitian metabolik, usia tidak hanya dianggap sebagai variabel pengganggu, tetapi juga sebagai variabel determinan yang secara langsung memodulasi regulasi fisiologis insulin dalam jaringan adiposa.

Studi oleh Arner et al. menyelidiki perbedaan gender dalam Adipo-IR dan menemukan bahwa wanita memiliki sensitivitas insulin jaringan adiposa yang lebih tinggi dibandingkan pria, meskipun dengan BMI dan kadar lemak tubuh serupa. Temuan ini diduga berkaitan dengan tingkat ekspresi IRS1 (*insulin receptor substrate 1*) yang lebih tinggi pada wanita, serta tingkat lipolisis yang lebih rendah. Studi ini menyimpulkan bahwa perbedaan biologis berdasarkan jenis kelamin memediasi respons jaringan adiposa terhadap insulin, yang dapat menjelaskan perbedaan risiko metabolik antara pria dan wanita (Arner et al., 2024).

Adipose Tissue Insulin Resistance adalah indikator resistensi insulin yang lebih spesifik terhadap jaringan adiposa dibandingkan parameter tradisional seperti HOMA-IR. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Adipo-IR berkorelasi erat dengan status antropometrik, terutama pada individu dengan obesitas dan sindrom metabolik (Li et al., 2020; Zhang et al., 2021). Status antropometrik yang digunakan dalam penelitian-penelitian tersebut meliputi indeks massa tubuh (IMT), lingk-



lingkar pinggang terhadap tinggi badan (WHtR), dan indikator lainnya. Penelitian oleh Li et al. (2020) menunjukkan bahwa pada korelasi positif yang signifikan dengan ADIPO-IR, sementara lingkar pinggang menjadi indikator yang paling prediktif terhadap R.

Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan mengukur hubungan antara berat badan dan tinggi badan seseorang dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (kg/m^2) seperti diperlihatkan pada Tabel 1. *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan IMT Asia-Pasifik menjadi empat kategori, seseorang dianggap memiliki berat badan normal jika IMT-nya antara 18,5 hingga 24,9 kg/m^2 . IMT antara 25 hingga 29,9 kg/m^2 menunjukkan seseorang mengalami kelebihan berat badan, sedangkan obesitas dikategorikan dalam tiga kelas: kelas 1 dengan IMT 30 hingga 34,9 kg/m^2 , kelas 2 dengan IMT 35 hingga 39,9 kg/m^2 , dan obesitas ekstrem atau kelas 3 dengan IMT 40 kg/m^2 atau lebih.

Secara khusus, hubungan antara ADIPO-IR dan indeks massa tubuh (IMT) telah terbukti signifikan dalam berbagai populasi. Pada individu dengan IMT tinggi, nilai ADIPO-IR juga cenderung meningkat, yang mengindikasikan bahwa obesitas secara langsung memengaruhi sensitivitas insulin di jaringan lemak (Li et al., 2020). Zhang et al. (2021) juga menemukan bahwa IMT merupakan prediktor independen terhadap nilai ADIPO-IR, terutama pada wanita dengan sindrom metabolik. Temuan ini konsisten dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa meskipun distribusi lemak sentral (seperti lingkaran pinggang) merupakan prediktor kuat resistensi insulin, IMT tetap menjadi parameter penting dalam menilai risiko metabolik berbasis jaringan adiposa (Pekcan et al., 2011). Oleh karena itu, IMT tidak hanya berfungsi sebagai indikator status gizi, tetapi juga sebagai salah satu penentu fisiologis terhadap peningkatan ADIPO-IR pada populasi obesitas.

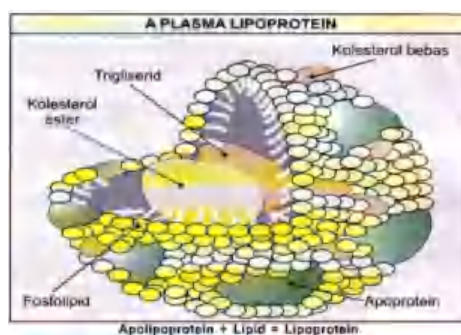
Penelitian oleh Hagman et al. (2019) menunjukkan bahwa ADIPO-IR pada anak dan remaja sangat berkaitan dengan derajat obesitas yang diukur melalui IMT. Studi ini menunjukkan bahwa semakin tinggi IMT, semakin tinggi pula nilai ADIPO-IR. Analisis regresi mengonfirmasi bahwa tingkat obesitas merupakan prediktor independen dari ADIPO-IR, terlepas dari toleransi glukosa, jenis kelamin, dan ras. Temuan ini menegaskan bahwa IMT tidak hanya merefleksikan status gizi, tetapi juga merupakan indikator penting dalam mendeteksi gangguan metabolik awal melalui ADIPO-IR. Adipositas berat pada anak dapat menyebabkan disfungsi mekanisme resistensi insulin dan peradangan (Hagman et al.,



C. Profil lipid

1. Struktur

Pemahaman mengenai struktur dan fungsi lipoprotein merupakan aspek fundamental yang mendasari interpretasi parameter biokimia terkait metabolisme lipid dalam konteks evaluasi profil lipid. Lipoprotein berperan sebagai partikel pengangkut lipid dalam sirkulasi, yang terdiri atas inti hidrofobik berisi trigliserida dan kolesterol ester, serta lapisan permukaan yang mengandung fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein. Variasi densitas dan komposisi molekuler lipoprotein, seperti pada LDL, HDL, dan VLDL, mencerminkan perbedaan fungsi fisiologis serta kontribusi potensial terhadap risiko aterogenik. Struktur lipoprotein ditunjukkan pada Gambar 2 berikut.



Gambar 2. Struktur Lipoprotein (Jim, 2014)

Lipoprotein plasma yaitu partikel kompleks yang terdiri dari lipid dan apolipoprotein. Lipoprotein ini berfungsi untuk mengangkut lipid, termasuk kolesterol dan trigliserida, dalam aliran darah. Lapisan fosfolipid membentuk lapisan luar dari lipoprotein yang bersifat amfipatik (memiliki bagian hidrofilik dan hidrofobik). Fosfolipid ini menjaga stabilitas struktur lipoprotein dalam cairan darah dan membantu dalam interaksi dengan apolipoprotein (Jim, 2014).

Kolesterol bebas terdapat di permukaan lipoprotein dan berikatan dengan lapisan fosfolipid. Kolesterol bebas berperan dalam menjaga kelenturan dan fluiditas



in. Trigliserida adalah lipid utama yang tersimpan di dalam inti lipoproteinsinya adalah sebagai sumber energi utama yang dapat digunakan tubuh. Kolesterol ester terletak di bagian inti bersama dengan kolesterol ester merupakan bentuk kolesterol yang lebih stabil, yang dihasilkan oleh enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase*

(LCAT). Proses ini menghasilkan kolesterol ester yang lebih hidrofobik dibandingkan kolesterol bebas, sehingga dapat dengan mudah disimpan dalam inti lipoprotein, seperti LDL, VLDL, atau HDL (Jim, 2014).

Apolipoprotein merupakan bagian protein dari lipoprotein yang berfungsi untuk menstabilkan struktur lipoprotein, berinteraksi dengan reseptor spesifik di permukaan sel, serta mengatur aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme lipid. Apolipoprotein membantu dalam mengenali dan mengarahkan partikel lipoprotein ke jaringan tubuh yang membutuhkannya (Jim, 2014).

2. Parameter profil lipid

a. Kolesterol Total

Kolesterol total adalah jumlah keseluruhan kolesterol yang terdapat dalam darah, yang meliputi kolesterol yang dibawa oleh lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas tinggi (HDL), dan *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL). Kolesterol adalah lipid dengan struktur cincin steroid yang berfungsi sebagai komponen struktural penting dalam membran sel dan sebagai prekursor bagi berbagai hormon steroid, vitamin D, dan asam empedu. Nilai normal kolesterol total berkisar antara 125-200 mg/dL. (Parhofer & Laufs, 2023)

b. *Low-Density Lipoprotein*

Low-Density Lipoprotein (LDL) sering disebut sebagai kolesterol "jahat", karena konsentrasinya yang tinggi berkaitan erat dengan peningkatan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. *Low-Density Lipoprotein* (LDL) tersusun dari inti kolesterol ester dan trigliserida yang dikelilingi oleh fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein B-100. Tingginya kadar LDL dapat menyebabkan penumpukan kolesterol di dinding arteri, yang berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik. Plak ini dapat mempersempit arteri dan mengurangi aliran darah, yang pada akhirnya meningkatkan risiko serangan jantung dan stroke. Target LDL untuk



adalah di bawah 115 mg/dL, sedangkan bagi yang berisiko tinggi disarankan adalah di bawah 55 mg/dL. (Parhofer & Laufs,

Lipoprotein

Lipoprotein (HDL) dikenal sebagai kolesterol "baik" karena mengangkut kolesterol kembali ke hati dari jaringan perifer untuk

dieliminasi melalui empedu. *High-Density Lipoprotein* (HDL) memiliki komposisi yang kaya akan apolipoprotein A-I dan A-II, serta kolesterol dan fosfolipid. Dalam proses transportasi balik kolesterol, HDL membantu mengurangi akumulasi kolesterol di arteri yang dapat menurunkan risiko aterosklerosis. Nilai HDL yang tinggi dianggap protektif terhadap penyakit jantung. Nilai rujukan yang ideal adalah lebih dari 40 mg/dL untuk pria dan lebih dari 50 mg/dL untuk wanita. (Parhofer & Laufs, 2023)

d. Trigliserida

Trigliserida adalah jenis lipid yang tersusun dari satu molekul gliserol yang teresterifikasi dengan tiga asam lemak. Trigliserida diangkut oleh *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) dari hati dan kilomikron dari usus. Nilai normal trigliserida adalah kurang dari 150 mg/dL, dan konsentrasi lebih dari 200 mg/dL dianggap tinggi. (Parhofer & Laufs, 2023)

e. *Small dense Low Density Lipoprotein* (sdLDL)

Small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL) adalah subfraksi dari partikel LDL yang memiliki diameter lebih kecil dan densitas yang lebih tinggi dibandingkan LDL partikulat besar. Karakteristik biologis sdLDL membuatnya lebih aterogenik karena kemampuannya yang tinggi untuk menembus lapisan endotel vaskular dan bertahan lebih lama dalam sirkulasi darah. Ukurannya yang kecil menyebabkan sdLDL dapat dengan mudah menyusup ke ruang subendotelial, tempat partikel ini lebih rentan mengalami oksidasi dan membentuk *oxidized LDL*, yang dikenal sebagai pemicu utama respon inflamasi vaskular dan pembentukan plak aterosklerotik (Sampson et al., 2021).

Waktu paruh sdLDL lebih panjang dibandingkan LDL partikulat besar karena afinitasnya yang lebih rendah terhadap reseptor LDL di hati, mengakibatkan sdLDL cenderung beredar lebih lama dalam plasma, memberikan lebih banyak waktu bagi partikel ini untuk mengalami perubahan kimiawi yang meningkatkan potensi aterogeniknya. Dalam studi Sampson et al (2021) kadar sdLDL yang tinggi dikaitkan



insiden penyakit kardiovaskular aterosklerotik. Temuan ini menunjukkan bahwa sdLDL bukan hanya sekadar subfraksi LDL, tetapi juga merupakan indikator risiko kardiovaskular residual yang tidak tercermin dalam pengukuran konvensional (Sampson et al., 2021).

Diagnosis langsung sdLDL memerlukan teknik laboratorium canggih seperti *nanoparticle tracking analysis* atau *nuclear magnetic resonance* (NMR), yang tidak selalu

tersedia di fasilitas kesehatan rutin dan membutuhkan biaya yang tinggi. Untuk mengatasi hal tersebut, Sampson dan kolega mengembangkan sebuah rumus estimasi sdLDL berbasis parameter lipid konvensional, yaitu kadar LDL langsung, LDL terhitung, dan non-HDL. Rumus ini disusun menggunakan regresi multivariat dan terbukti memiliki korelasi tinggi dengan nilai referensi dari metode *Vertical Auto Profile* (VAP), dengan koefisien korelasi lebih dari 0,9. Berikut formula estimasi sdLDL (Sampson et al., 2021) :

$$\text{sdLDL} = (1,43 \times \text{LDL}) - (0,14 \times (\ln(\text{TG}) \times \text{LDL})) - 8,99$$

3. Metabolisme lipid

a. Jalur Eksogen

Jalur eksogen adalah proses metabolisme lipid yang berperan dalam penyerapan lemak makanan dan kolesterol dari usus menuju jaringan tubuh. Proses ini dimulai di usus halus, di mana lemak makanan yang dikonsumsi, bersama dengan kolesterol, dipecah menjadi asam lemak dan monogliserida yang lebih sederhana oleh empedu dan enzim pankreas. Hasil pemecahan ini kemudian diserap oleh sel epitel usus dan diubah kembali menjadi trigliserida. Di dalam sel-sel epitel usus, trigliserida yang baru terbentuk, bersama dengan kolesterol dan apolipoprotein seperti Apo B-48, dibentuk menjadi partikel lipoprotein besar yang dikenal sebagai kilomikron (Karam et al., 2017).

Kilomikron kemudian dilepaskan ke dalam sistem limfatik dan masuk ke dalam sirkulasi darah melalui duktus torakalis. Setelah berada dalam darah, kilomikron bertemu dengan enzim lipoprotein lipase yang terdapat di permukaan kapiler jaringan adiposa dan otot. Enzim ini memecah trigliserida dalam kilomikron menjadi *Free Fatty Acid* dan gliserol, yang kemudian diserap oleh jaringan adiposa untuk penyimpanan atau oleh otot sebagai sumber energi. Setelah sebagian besar trigliserida dalam kilomikron dipecah, sisa partikel yang dikenal sebagai remnant kilomikron (kilomikron remnant) tetap berada di dalam sirkulasi (Karam et al., 2017).



Kilomikron ini mengandung kolesterol yang lebih tinggi relatif dan akan diambil oleh hati melalui interaksi dengan reseptor di permukaan hepatosit. Di hati, kolesterol dan trigliserida dari kilomikron digunakan untuk berbagai keperluan, seperti pembentukan VLDL, LDL) atau ekskresi kolesterol ke dalam empedu. Jalur kilomikron ini dalam mendistribusikan lipid dari makanan ke seluruh tubuh

untuk energi, penyimpanan, dan pemeliharaan integritas seluler yang terangkum pada Gambar 3 (Karam et al., 2017).

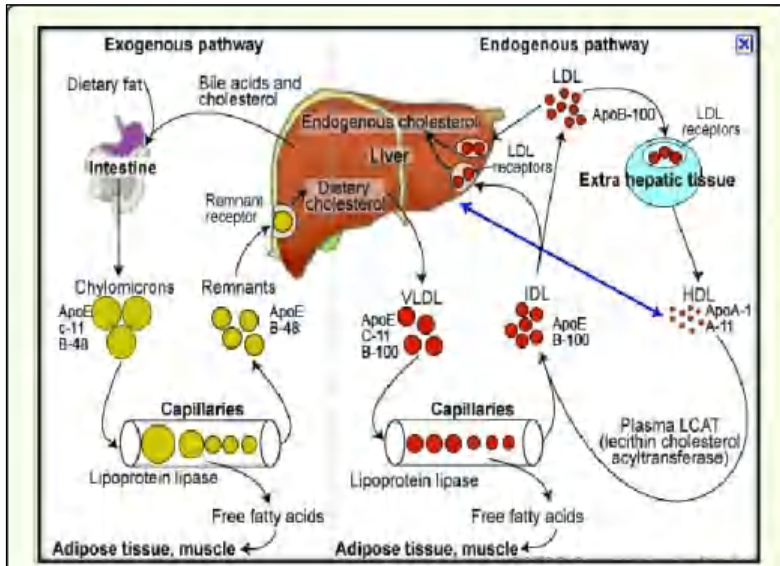
b. Jalur Endogen

Jalur endogen adalah proses metabolisme lipid yang berfungsi dalam distribusi kolesterol dan trigliserida yang diproduksi oleh hati ke jaringan tubuh. Proses ini dimulai ketika hati mensintesis kolesterol dan trigliserida endogen yang kemudian dikemas menjadi partikel lipoprotein dengan kepadatan sangat rendah (VLDL). *Very low LDL (VLDL)* terdiri dari trigliserida, kolesterol, dan apolipoprotein seperti Apo B-100, Apo C-II, dan Apo E. Setelah dilepaskan ke dalam sirkulasi, VLDL bertemu dengan enzim lipoprotein lipase yang terletak di kapiler jaringan adiposa dan otot. Enzim ini menghidrolisis trigliserida dalam VLDL, menghasilkan FFA yang dapat digunakan oleh jaringan sebagai energi atau disimpan di jaringan adiposa (Karam et al., 2017).

Partikel VLDL akan berkurang ukurannya dan berubah menjadi *Intermediate-Density Lipoprotein (IDL)* setelah trigliserida dalam VLDL terhidrolisis. *Intermediate-Density Lipoprotein (IDL)* ini memiliki kandungan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan VLDL. Selanjutnya, IDL dapat berinteraksi dengan reseptor LDL di hati, di mana sebagian IDL akan diambil kembali oleh hati untuk dipecah atau diproses lebih lanjut. Sebagian IDL dapat kehilangan lebih banyak trigliserida dan berubah menjadi LDL yang kaya akan kolesterol (Karam et al., 2017).

Low-Density Lipoprotein (LDL) bertanggung jawab untuk mengangkut kolesterol ke jaringan ekstrahepatik, seperti sel-sel tubuh lainnya, melalui interaksi dengan reseptor LDL. Kolesterol yang dibawa oleh LDL sangat penting untuk fungsi seluler, termasuk pembentukan membran sel dan sintesis hormon. Kadar LDL yang tinggi dalam darah dapat meningkatkan risiko aterosklerosis. Berikut ringkasan jalur endogen diperlihatkan pada Gambar 3 (Karam et al., 2017).





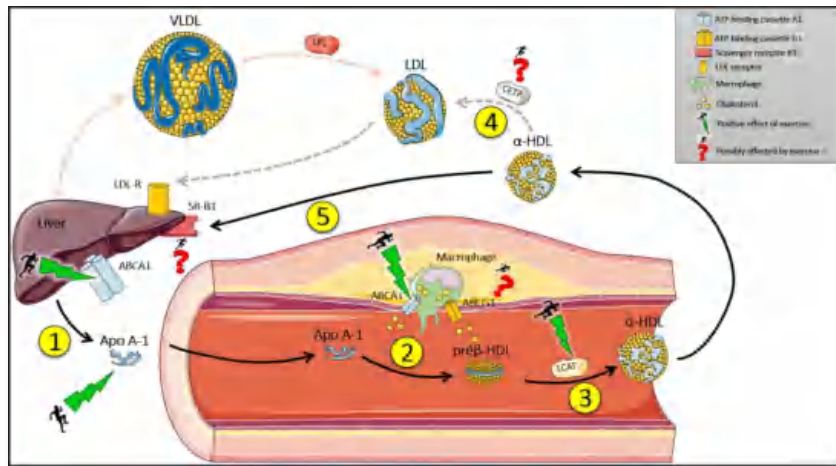
Gambar 3. Jalur Eksogen dan Endogen metabolisme lipid (Karam et al., 2017)

c. Reverse Cholesterol Transport (RCT)

Reverse cholesterol transport (RCT) merupakan proses fisiologis penting yang berperan dalam pemindahan kolesterol berlebih dari jaringan perifer, seperti makrofag, menuju hati untuk diekskresikan melalui empedu. Proses ini diawali dengan sintesis Apo A-1 oleh hati dan usus, yang kemudian berinteraksi dengan reseptor ABCA1 di permukaan sel perifer untuk mengambil kolesterol bebas, membentuk partikel pre- β HDL. Kolesterol ini kemudian dimodifikasi menjadi HDL matur (α -HDL) melalui aktivitas enzim LCAT. *High Density Lipoprotein* (HDL) matang dapat mengirim kolesterol ke hati secara langsung melalui reseptor SR-B1 atau secara tidak langsung dengan mentransfer kolesterol ke LDL atau VLDL melalui aktivitas enzim *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP), yang kemudian akan



diambil oleh hati melalui reseptor lipoprotein terkait ApoB-100. Berikut Gambar 4 yang menunjukkan mekanisme RCT (Karam et al., 2017).



Gambar 4. Mekanisme *Reverse Cholesterol Transport* (Marques et al. 2018)

4. Mekanisme perubahan profil lipid akibat resistensi insulin.

Resistensi insulin (IR) didefinisikan sebagai kondisi ketika respons jaringan tubuh terhadap insulin berkurang, khususnya pada otot rangka, hati, dan jaringan adiposa. Resistensi insulin menyebabkan gangguan dalam penghambatan lipolisis oleh insulin di jaringan adiposa, yang menyebabkan peningkatan pelepasan FFA ke dalam sirkulasi. *Free fatty acid* ini kemudian dimetabolisme oleh hati menjadi trigliserida dan dikemas dalam partikel VLDL. Produksi VLDL yang berlebihan meningkatkan beban lipid dalam sirkulasi dan berperan dalam pembentukan partikel LDL yang lebih kecil dan padat melalui proses hidrolisis trigliserida oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) dan *hepatic lipase* (Qiao et al., 2022).

Dalam kondisi kadar trigliserida yang tinggi, LDL yang dihasilkan dari metabolisme VLDL dan *intermediate-density lipoprotein* (IDL) akan mengalami perubahan ukuran dan komposisi. Aktivitas *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) menyebabkan pertukaran lipid antara VLDL dan LDL, menjadikan LDL menjadi lebih



atic lipase kemudian menghidrolisis LDL dan berubah menjadi LDL berukuran kecil dan padat yang sangat aterogenik karena memiliki oksidasi, memiliki waktu sirkulasi yang lebih lama, dan lebih endotel vaskular serta berikatan dengan proteoglikan di

subendotelium, yang mempercepat pembentukan sel busa dan plak aterosklerotik (Qiao et al., 2022).

Dislipidemia bahkan tanpa adanya hiperglikemia, tetap dapat menginduksi stres oksidatif, inflamasi endotel, dan disregulasi metabolik, yang pada akhirnya meningkatkan risiko penyakit jantung koroner dan gangguan vaskular (Vekic et al., 2023). Studi oleh Akhaphong et al. (2022) menunjukkan bahwa pada individu non-hiperglikemik dengan kadar LDL tinggi, terjadi penurunan fungsi endotel yang dapat memicu aktivasi jalur inflamasi dan fibrosis jaringan. Proses ini mengarah pada disfungsi organ secara progresif meskipun tidak ada kelainan glukosa.

d. Non-Diabetes

1. Subjek Non-Diabetes dalam Konteks ADIPO-IR dan Profil Lipid

Subjek non-diabetes ditujukan kepada individu yang tidak memenuhi kriteria diagnostik yang ditetapkan untuk diabetes melitus. Kriteria ini mencakup glukosa darah yang tinggi, hasil pemeriksaan toleransi glukosa yang abnormal, atau kadar HbA1c yang meningkat. Menurut pedoman diagnostik oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) pada tahun 2021, kriteria untuk mendiagnosis diabetes melitus (DM) meliputi: kadar glukosa darah puasa 126 mg/dL atau lebih tinggi; kadar glukosa darah sewaktu 200 mg/dL atau lebih tinggi disertai gejala klasik diabetes; kadar glukosa darah 200 mg/dL atau lebih tinggi setelah pemeriksaan toleransi glukosa oral 75 gram; atau kadar HbA1c 6,5% atau lebih tinggi (PERKENI, 2021).

Meskipun individu non-diabetes belum memenuhi kriteria diagnosis DM, mereka tetap berisiko mengalami gangguan metabolik yang signifikan. Data dari PERKENI 2021 menunjukkan bahwa sekitar 50% penyandang DM di Indonesia belum terdiagnosis, yang mengindikasikan tingginya proporsi individu yang berada dalam kondisi prediabetes atau mengalami resistensi insulin subklinis. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pemantauan metabolik secara berkala, terutama pada



...or risiko seperti IMT tinggi, riwayat keluarga DM, dislipidemia, ...mpok ini sering kali tidak menunjukkan gejala klasik, namun ...ubahan metabolik yang mengarah pada disfungsi glukosa dan ...). Dalam kaitannya dengan upaya skrining dini risiko metabolik ...kan individu berdasarkan klasifikasi IMT menjadi langkah awal

yang penting untuk menilai status gizi dan potensi komplikasi metabolik yang menyertainya.

Kelompok non-diabetes dapat dibagi berdasarkan IMT dengan menghitung berat badan (kg) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (m). Klasifikasi IMT menurut WHO mengkategorikan seseorang berat badan berlebih jika IMT antara 25 hingga 29,9 kg/m², sedangkan obesitas dikategorikan dalam tiga kelas: kelas 1 dengan IMT 30 hingga 34,9 kg/m², kelas 2 dengan IMT 35 hingga 39,9 kg/m², dan obesitas ekstrim $\geq 40,0$ (Purnell, 2023). Berikut klasifikasi berdasarkan IMT diperlihatkan pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Klasifikasi berdasarkan IMT, Lingkar Pinggang, dan Risiko Penyakit Terkait (Purnell, 2023).

	IMT (kg/m ²)	Kelas Obesitas
<i>Underweight</i>	< 18,5	
<i>Normal</i>	18,5-24,9	
<i>Overweight</i>	25,0-29,9	
<i>Obesity</i>	30,0-34,9	1
	35,0-39,9	2
<i>Extreme obesity</i>	$\geq 40,0$	3

Obesitas adalah kondisi medis yang ditandai dengan penumpukan lemak tubuh yang berlebihan yang dapat berdampak negatif pada kesehatan seseorang. Obesitas bukan hanya hasil dari pola makan yang tidak seimbang, tetapi juga merupakan penyakit multifaktorial yang kompleks. Faktor-faktor seperti genetik, lingkungan, pola makan, kurangnya aktivitas fisik, serta faktor sosial ekonomi berperan dalam terjadinya obesitas. Kelebihan lemak tubuh ini dapat memicu berbagai komplikasi kesehatan, termasuk penyakit jantung, DM tipe 2, hipertensi, serta beberapa jenis kanker (Purnell, 2023).

Individu non diabetes dengan obesitas merupakan masalah kesehatan yang semakin meningkat di seluruh dunia karena dapat mengalami gangguan metabolisme, salah satunya resistensi insulin yaitu suatu kondisi menurunnya responsivitas jaringan perifer terhadap sinyal insulin menyebabkan peningkatan



untuk mempertahankan homeostasis glukosa. Resistensi insulin meningkatkan risiko metabolik seperti penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik tipe 2, dan juga obesitas. (Arjmand et al., 2022).

Obesitas di Indonesia dan dunia terus meningkat. Menurut data WHO, 6% populasi dewasa dunia mengalami obesitas (WHO, 2024),

sementara di Indonesia, prevalensi obesitas dewasa mencapai 23,4% pada tahun 2023 (Kemenkes, 2023). Risiko terjadinya komplikasi metabolik juga bertambah dengan meningkatnya angka ini. Resistensi insulin yang terkait dengan obesitas telah terbukti sebagai prediktor kuat untuk perkembangan diabetes tipe 2 dan penyakit jantung (Nolan & Prentki, 2019). Data menunjukkan peningkatan prevalensi obesitas pada orang dewasa di Indonesia, yang dapat memicu berbagai komplikasi metabolik sehingga semakin penting untuk memahami mekanisme di balik resistensi insulin pada jaringan adiposa dan bagaimana hal tersebut memengaruhi profil lipid pada individu non-diabetes seiring dengan meningkatnya jumlah penderita obesitas (Kemenkes, 2023).

Penelitian terbaru menyoroti prevalensi resistensi insulin di antara populasi non-diabetes dengan obesitas maupun tanpa obesitas. Elrayess et al menemukan bahwa resistensi insulin (IR) dapat terjadi bahkan pada individu non-obesitas, dengan prevalensi meningkat seiring kenaikan IMT (Elrayess et al., 2020). Di sisi lain pada kelompok obesitas penelitian oleh Zhang et al. (2021) menemukan bahwa ADIPO-IR meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak obesitas (Zhang et al., 2021). Penelitian lain oleh Kerr et al di Swedia menyoroti hubungan ADIPO-IR ditemukan berkontribusi secara independen dengan resistensi insulin hati terhadap variasi lipid plasma, termasuk kadar trigliserida yang tinggi dan kadar HDL-kolesterol yang rendah (Kerr et al., 2023). Temuan ini menggarisbawahi bahwa disfungsi metabolik dapat terjadi terlepas baik pada individu non-diabetes dengan obesitas maupun tidak obesitas sehingga mungkin masih berisiko mengalami dampak kesehatan yang merugikan. Dengan demikian, pemahaman mengenai peran resistensi insulin khususnya pada jaringan adiposa menjadi krusial, karena mekanisme ini dapat berlangsung secara subklinis dan mendahului manifestasi hiperglikemia yang nyata.

Resistensi insulin sebagai patogenesis awal DM tipe 2 dapat terjadi jauh sebelum hiperglikemia terdeteksi secara klinis, termasuk pada jaringan adiposa yang



asam lemak bebas dan memicu lipotoksisitas serta inflamasi juga mengganggu metabolisme glukosa dan lipid. Pada populasi ini dapat terdeteksi lebih awal melalui pengukuran ADIPO-IR or penting dalam identifikasi disfungsi metabolik tersembunyi

Lebih lanjut gangguan metabolik seperti dislipidemia juga dapat terjadi sebelum munculnya diabetes klinis. Rekomendasi oleh Perkeni yaitu pemeriksaan profil lipid dan evaluasi status metabolik lainnya pada individu dengan risiko tinggi meskipun belum didiagnosis diabetes. Hal ini sejalan dengan pendekatan pencegahan primer terhadap penyakit tidak menular, yang menekankan deteksi dini dan intervensi terhadap faktor risiko metabolik. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa perubahan kadar kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL dapat mencerminkan adanya abnormalitas metabolik yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular, bahkan pada individu non-diabetes (PERKENI, 2021).

Dengan mempertimbangkan tingginya beban penyakit kronis dan komplikasi metabolik, pemantauan status metabolik pada individu non-diabetes merupakan langkah penting dalam upaya preventif dan skrining awal terhadap berbagai gangguan metabolik, tidak terbatas pada diabetes melitus. Pendekatan ini bertujuan untuk mendeteksi disfungsi metabolik secara dini, seperti resistensi insulin, dislipidemia, dan obesitas yang berpotensi berkembang menjadi penyakit kardiometabolik. Oleh karena itu, pemeriksaan ADIPO-IR dan profil lipid pada populasi non-diabetes perlu diintegrasikan ke dalam pelayanan kesehatan primer sebagai bagian dari strategi promotif dan preventif yang komprehensif.

2. Studi terdahulu tentang ADIPO-IR dan Profil Lipid

Studi Arner et al. (2024) menunjukkan bahwa ADIPO-IR lebih tinggi secara signifikan pada pria dibandingkan wanita, tetapi hanya ditemukan pada kelompok dengan obesitas. Hal ini mengindikasikan bahwa interaksi antara jenis kelamin dan status obesitas sangat menentukan tingkat ADIPO-IR. Mekanisme utama dari perbedaan ini terletak pada efektivitas insulin dalam menekan lipolisis (antilipolisis), di mana sensitivitas insulin terhadap penghambatan lipolisis sepuluh kali lebih rendah pada pria daripada wanita. Selain itu, pria juga menunjukkan laju lipolisis basal yang dua kali lebih tinggi, menandakan bahwa jaringan adiposa pria lebih k antilipolitik insulin (Arner et al., 2024).

yang dilakukan oleh Sugimoto et al. (2019), ditemukan bahwa jaringan adiposa dapat terjadi pada pria Jepang non-obes yang an memiliki korelasi signifikan dengan disfungsi metabolik, n trigliserida dan penurunan kolesterol HDL. Ini menunjukkan



bahwa bahkan pada individu tanpa obesitas, dislipidemia dipengaruhi oleh resistensi insulin jaringan adiposa. Menurut penelitian ini ADIPO-IR adalah indikator dini yang relevan terhadap perubahan metabolik jangka panjang sehingga dapat digunakan sebagai biomarker risiko penyakit metabolik di masa mendatang, bahkan pada populasi non-diabetes (Sugimoto et al., 2019).

Studi oleh Jiang et al. (2020) menemukan bahwa Adipo-IR berhubungan kuat dengan kadar TG pada pria namun tidak signifikan pada wanita, menunjukkan adanya perbedaan gender dalam manifestasi metabolik. Temuan ini sejalan dengan studi sebelumnya oleh Gastaldelli et al. (2017) yang menunjukkan bahwa resistensi insulin jaringan adiposa mendahului dan memperburuk gangguan metabolisme lipid (Jiang et al., 2020). Studi longitudinal oleh Semnani-Azad et al. (2021) dalam kohort PROMISE mengamati hubungan antara Adipo-IR dan disfungsi adiposa serta dislipidemia. Temuan menunjukkan bahwa Adipo-IR berkorelasi dengan penurunan kadar HDL, peningkatan trigliserida, serta gangguan toleransi glukosa, sehingga disimpulkan Adipo-IR, profil lipid dan metabolisme lemak merupakan prediktor kuat terhadap resistensi insulin jaringan adiposa. (Semnani-Azad et al., 2021)

Resistensi insulin jaringan adiposa merupakan indikator penting dari disfungsi metabolik yang banyak dikaji dalam konteks obesitas. Indeks massa tubuh (IMT) secara luas digunakan sebagai parameter antropometrik untuk menilai status berat badan dan secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan nilai ADIPO-IR, khususnya pada individu dengan penumpukan lemak viseral (Lu et al., 2025). Penelitian juga menunjukkan bahwa peningkatan IMT berkorelasi signifikan dengan tingginya kadar ADIPO-IR, yang mencerminkan gangguan fungsi jaringan adiposa dalam mengatur metabolisme lipid dan glukosa secara efisien (Hornero-Ramirez, 2024).

Penelitian oleh Jiang et al. (2020) menegaskan adanya hubungan signifikan antara IMT dan ADIPO-IR terutama pada perempuan. Dalam studi tersebut ditemukan bahwa IMT merupakan indikator terkuat terhadap ADIPO-IR pada



nsi insulin pada jaringan adiposa tercatat pada 66,2% IMT ≥ 25 kg/m², menunjukkan bahwa obesitas umum secara signifikan terhadap peningkatan ADIPO-IR. Hasil ini menunjukkan bahwa IMT sebagai indikator status gizi, tetapi juga dapat digunakan sebagai indikator untuk mendeteksi ADIPO-IR, serta menekankan pentingnya

pemantauan IMT dalam pencegahan gangguan metabolik yang lebih luas. (Jiang et al., 2020)

Adipose tissue insuline resistance (ADIPO-IR) memiliki peran penting dalam patogenesis dislipidemia dan gangguan metabolik, namun hubungan antara ADIPO-IR dan profil lipid bervariasi antar populasi yang mungkin diakibatkan adanya perbedaan genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Penelitian di Indonesia yang berfokus pada populasi non-diabetes masih terbatas, sehingga ketersediaan data yang mendukung perumusan strategi pencegahan sejak tahap awal belum memadai, padahal ADIPO-IR telah diidentifikasi sebagai indikator dini dari berbagai gangguan metabolik. Oleh karena itu, diperlukan studi berbasis populasi non-diabetes untuk mengkaji hubungan antara ADIPO-IR dan dislipidemia guna menyediakan dasar ilmiah bagi intervensi preventif yang lebih terarah dan efektif.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana hubungan *Adipose Tissue Insulin Resistance* (ADIPO-IR) dan profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) pada subjek non-diabetes?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ADIPO-IR dan profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) pada subjek non-diabetes.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hubungan antara ADIPO-IR dengan profil lipid (kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida) pada subjek non-diabetes.
- b. Mengetahui hubungan antara ADIPO-IR dengan profil lipid (kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida) pada subjek non-diabetes berdasarkan kelompok



hubungan antara ADIPO-IR dengan profil lipid (kolesterol total, trigliserida) pada subjek non-diabetes berdasarkan status IMT.

1.4. Hipotesis

- a. Terdapat korelasi positif antara ADIPO-IR dengan Trigliserida, LDL, dan Kolesterol total, semakin tinggi nilai ADIPO-IR semakin tinggi kadar Trigliserida, LDL, dan Kolesterol total pada subjek non-diabetes.
- b. Terdapat korelasi negatif antara ADIPO-IR dengan HDL, semakin tinggi nilai ADIPO-IR semakin rendah kadar HDL pada subjek non-diabetes.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

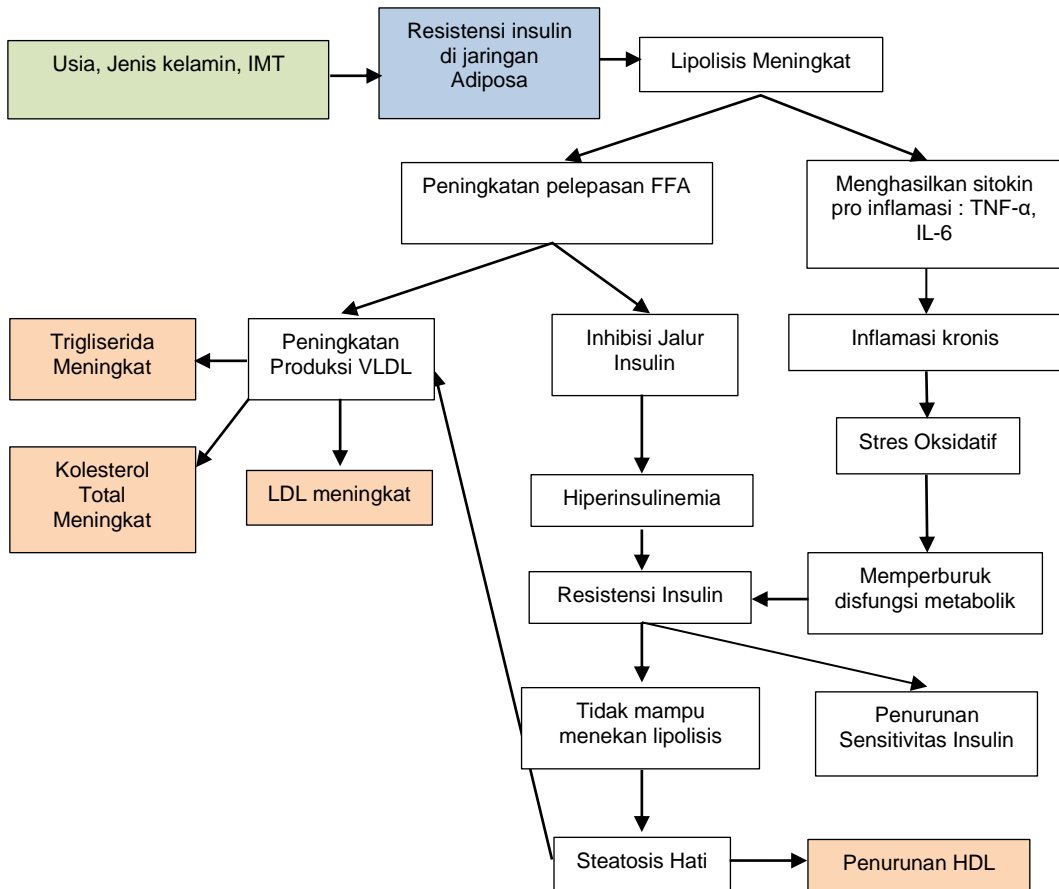
- a. Dapat memperkaya literatur ilmiah mengenai hubungan antara Adipose Tissue Insulin Resistance (ADIPO-IR) dan profil lipid pada populasi non-diabetes.
- b. Dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang peran resistensi insulin di jaringan adiposa dalam perkembangan dislipidemia dan risiko metabolik, bahkan pada individu non-diabetes.
- c. Dapat berkontribusi pada pengembangan teori mengenai mekanisme awal resistensi insulin dan hubungannya dengan profil lipid, sehingga dapat dijadikan dasar untuk penelitian lanjutan terkait pencegahan penyakit metabolik.

1.5.2. Manfaat Praktis

- a. Dapat digunakan untuk mengidentifikasi individu non-diabetes yang berisiko lebih tinggi mengalami resistensi insulin dan komplikasi metabolik, sehingga intervensi pencegahan bisa dilakukan lebih awal.
- b. Dapat membantu dokter klinisi dalam memahami pentingnya pengelolaan profil lipid dan resistensi insulin pada individu non-diabetes, guna mencegah perkembangan diabetes dan penyakit jantung.
- c. Dapat menjadi dasar bagi pembuatan program kesehatan masyarakat yang fokus pada pencegahan obesitas, dislipidemia, dan resistensi insulin di kalangan populasi non-diabetes.



1.6. Kerangka Teori

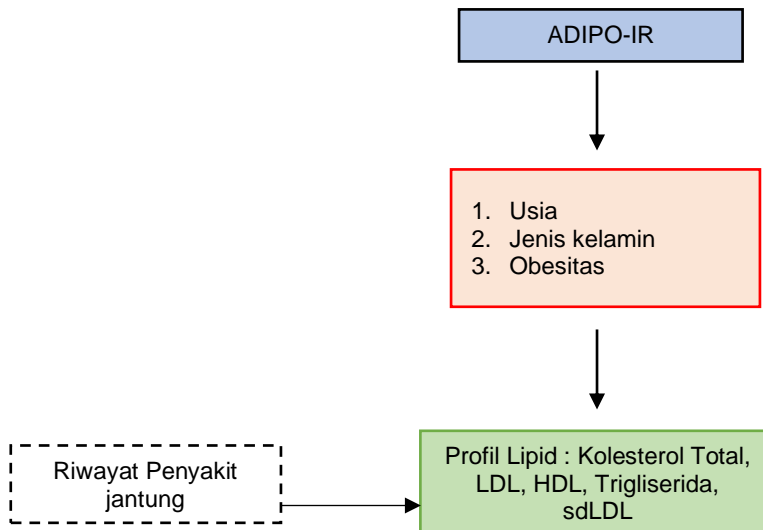


Keterangan :

- Mengakibatkan
- Variabel bebas
- Variabel tergantung
- Variabel antara



1.7. Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel Bebas



Variabel Tergantung



Variabel Antara



Variabel Perancu



BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian : Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar

Waktu penelitian : Penelitian ini dilaksanakan setelah keluarnya ethical clearance dan izin penelitian sampai Juni 2025.

2.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah mahasiswa, peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan masyarakat umum yang sukarela menjadi subjek penelitian.

2.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian.

2.4.1. Perkiraan Besaran Sampel

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk analitik korelatif numerik - numerik sebagai berikut :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \cdot \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$



subjek

ndar α untuk 0,05 = 1,96

$Z\beta$ = Nilai standar β untuk 0,2 = 0,84

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna ditetapkan 0,3

$$n = \left[\frac{(1,96 + 0,84)}{0,5 \cdot 0,619} \right]^2 + 3.$$

$$n = 81,9 + 3 = 84,9 \approx 85.$$

Berdasarkan perhitungan sampel didapatkan jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 85 sampel.

2.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.5.1. Kriteria inklusi:

- a. Dewasa berusia ≥ 18 tahun non diabetes yang obesitas dan yang tidak mengalami obesitas.
- b. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani informed consent.

2.5.2. Kriteria eksklusi:

- a. Subjek memiliki riwayat penyakit jantung.
- b. Subjek mengalami infeksi
- c. Subjek mengonsumsi obat penurun lipid.
- d. Sampel serum ikterik, lipemik atau lisis dan yang tidak memungkinkan untuk pengambilan ulang sampel.

2.6. Izin Penelitian dan Ethical Clearance

Setiap tindakan dalam pelaksanaan penelitian ini dilakukan seizin dan sepengetahuan subjek yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar informed consent. Kelayakan etik penelitian ini diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan



Universitas Hasanuddin-Rumah Sakit Universitas Hasanuddin-
Sudirohusodo Makassar (KEPK FKUH-RSUH-RSWS) dengan
nce: 317/UN4.5.4.5.31/ PP35/2025.

2.7. Cara Kerja

2.7.1. Alokasi Subjek

Dalam penelitian ini, subjek penelitian dialokasikan berdasarkan kelompok yang sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu orang dewasa usia > 18 Tahun tanpa DM dengan dan tanpa obesitas.

2.7.2. Cara Penelitian

- a. Mengajukan izin etik Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FKUH dan Komite Etik RS Wahidin Sudirohusodo.
- b. Merekrut subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi : Dewasa usia > 18 tahun non-diabetes
- c. Mengambil sampel darah dari subjek yang telah memberikan persetujuan tertulis.
- d. Pengambilan sampel darah dilakukan oleh tenaga medis yang berkompeten
- e. Sampel darah yang telah diambil dianalisis di laboratorium menggunakan metode yang sudah divalidasi untuk mengukur kadar glukosa puasa, insulin, trigliserida, kolesterol total, LDL, HDL, dan free fatty acid (FFA).
- f. Pengukuran Adipose Tissue Insulin Resistance (ADIPO-IR) akan dilakukan dengan menghitung :

$$\text{ADIPO-IR} = \text{Insulin Puasa } (\mu\text{U/mL}) \times \text{FFA Puasa (mmol/L)}$$

- g. Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium diolah menggunakan software statistik SPSS
- h. Hasil analisis statistik diinterpretasikan untuk menjawab hipotesis yang telah ditetapkan.
- i. Laporan hasil penelitian yang telah selesai akan diajukan untuk publikasi di jurnal ilmiah yang bereputasi.

2.7.3. Prosedur Pemeriksaan



a

n : Pasien puasa selama minimal 8 jam.

el : Sampel serum dapat disimpan selama 24 jam pada suhu

suhu -20°C selama 6 bulan.

3) Alat dan bahan :

- a. Micropipette dan tip
- b. Alat Elecsys 2010
- c. Reagen insulin

M: Streptavidin coated microparticles 6,5 mL

R1: Anti insulin antibody-biotin 10 mL. Biotinylated monoclonal antiinsulin antibody (mouse) 1 mg/L; MES (2- morpholino-ethane sulfonic acid) buffer 50 mmol/L

R2: Anti insulin antibody Ru 10 mL. Monoclonal anti insulin antibody (mouse) labelled with ruthenium complex 1,75 mg/L; MES buffer 50 mmol/L, pH 6,0

B. Analitik

1) Prinsip Tes

Tes insulin menggunakan prinsip sandwich dan dua antibodi monoclonal khusus untuk insulin manusia. Inkubasi pertama: Insulin, antibodi spesifik insulin monoclonal biotinilasi, dan antibodi spesifik insulin monoclonal berlabel ruthenium dalam sampel 20 μ L membentuk kompleks sandwich. Inkubasi kedua: Setelah penambahan mikropartikel berlapis streptavidin, kompleks terikat pada fase padat melalui interaksi biotin dan streptavidin. Campuran reaksi ditarik ke dalam sitometer dan partikel ditangkap secara magnetis ke permukaan elektroda. Gunakan ProCell untuk menghapus materi yang tidak terikat. Pasokan arus ke elektroda akan menyebabkan reaksi chemiluminescence, yang dihitung oleh tabung photomultiplier. Jumlah cahaya yang dihasilkan berbanding lurus dengan jumlah insulin dalam sampel. Hasil ditentukan menggunakan kurva kalibrasi.

2) Cara Kerja

- a. Letakkan spesimen ke dalam rak sampel.
- b. Tekan "orders" untuk membuka folder order.
- c. Pastikan tombol Sampel, Kontrol, Kalibrator ditekan.



File ID".

untuk mengatur disk files ke tempat yang sesuai.

l "insulin".

r" untuk menyimpan informasi.

3 semua sampel selesai di-order.

Nilai rujukan insulin serum adalah 2,5 - 24,9 mU/L

2. Tes Free Fatty Acid (FFA) (MyBioSource, USA)

A. Pra Analitik

- 1) Persiapan Pasien : tidak ada persiapan khusus
- 2) Persiapan Sampel : serum 50 μ L, disimpan pada suhu $\leq -20^{\circ}$ C
- 3) Alat dan bahan :

Mikropipet dan tip, tabung mikro, aquadest, microplate reader dengan panjang gelombang 570 nm, kertas absorben dan satu kit reagen FFA dari MyBioSource yang terdiri atas:

- Pre-coated plate 8 wells x 12 strips
- Human FFA Standards 2 vials
- Biotinylated antibody (1 : 100) 1 vial
- Enzyme conjugate (1 : 100) 1 vial
- Enzyme diluent 1 vial
- Antibody diluent 1 vial
- Standard diluent 1 vial
- Sample diluent 1 vial
- Washing buffer (1 : 25) 1 vial
- Color Reagent A 1 vial
- Color Reagent B 1 vial
- Color Reagent C 1 vial
- Manual 1 set

B. Analitik

1) Prinsip Tes

Kit ini menggunakan teknik ELISA Sandwich Antibodi Ganda. Antibodi pre-coated adalah antibodi monoklonal anti-FFA antimanusia, sedangkan antibodi pendeteksi



monoklonal yang 42 dibiotinilasi. Sampel dan antibodi yang telah
kan ke dalam sumur pelat ELISA dan dicuci dengan PBS atau
hkan ke dalam sumur. Kemudian konjugat Avidin-peroksidase
n sumur setelahnya. Substrat TMB digunakan untuk pewarnaan
zim dicuci bersih dari sumur dengan PBS atau TBS. TMB
produk biru dari aktivitas peroksidase, dan akhirnya berubah

menjadi kuning setelah penambahan larutan penghenti (Reagen Warna C). Intensitas warna dan kuantitas analit target dalam sampel berkorelasi positif. Skema umum prinsip Sandwich Antibodi Ganda dapat dilihat pada gambar berikut (My Bio Sources, 2021):

2) Cara Kerja

- a. Keluarkan sejumlah strip yang diinginkan, dan biarkan menyesuaikan diri dengan suhu ruangan.
- b. Tambahkan standar atau sampel ke dalam sumur yang sesuai (100µL untuk setiap sumur). Harap diingat bahwa sumur 0mmol/L harus berisi 100µL Pengencer Standar. Tutup sumur/piring dengan strip pita perekat, dan inkubasi pada suhu 37°C selama 90 menit.
- c. Siapkan jumlah Antibodi Biotinilasi yang diperlukan 30 menit sebelumnya.
- d. Cuci piring ELISA 2 kali
- e. Tambahkan Antibodi Biotinilasi yang telah disiapkan ke setiap sumur (100µL per sumur). Tutup sumur reaksi dengan strip pita perekat, dan inkubasi pada suhu 37 ° C selama 60 menit.
- f. Siapkan jumlah Konjugat Enzim yang diperlukan 30 menit sebelumnya.
- g. Cuci piring ELISA 3 kali
- h. Tambahkan Enzim Konjugat yang telah disiapkan ke setiap sumur selain sumur kosong (masing-masing 100µl). Tutup sumur dengan strip pita perekat, dan inkubasi pada suhu 37 ° C selama 30 menit.
- i. Cuci pelat ELISA 5 kali.
- j. Tambahkan 100µL Reagen Warna yang telah disiapkan ke masing-masing sumur (juga ke dalam sumur kosong), inkubasi terlindung dari cahaya pada suhu 37 ° C. Ketika warna standar tertinggi menjadi lebih gelap, dan gradien warna muncul, inkubasi dapat dihentikan. Reaksi kromogenik harus dikontrol dalam waktu 30 menit.



100 µL Reagen Warna C ke masing-masing sumur (juga ke dalam sumur kosong). Inkubasi terlindung dari cahaya pada suhu 37 ° C. Baca OD (450nm) dalam waktu 10 menit.

Reaksi : 0,156 mmol/L hingga 10 mmol/L

: Minimum kadar FFA yang dapat terdeteksi adalah 0,05

2.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Subjek non-diabetes adalah subjek dewasa berusia ≥ 18 tahun dengan kadar GDP < 126 mg/dL dan TTGO < 200 mg/dL.
2. Subjek non-diabetes yang mengalami obesitas adalah subjek dewasa berusia ≥ 18 tahun dengan kadar GDP < 126 mg/dL dan TTGO < 200 mg/dL dengan IMT menurut kriteria WHO ≥ 25 kg/m².
3. Subjek non-diabetes yang tidak mengalami obesitas adalah subjek dewasa berusia ≥ 18 tahun dengan kadar GDP < 126 mg/dL dan TTGO < 200 mg/dL dengan IMT menurut kriteria WHO < 25 kg/m².
4. Glukosa darah puasa (GDP) merupakan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah subjek setelah puasa (tidak ada asupan kalori) selama minimal 8 jam dan dinyatakan dalam mg/dL. Kadar GDP subjek non diabetes adalah < 126 mg/dL.
5. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah pengukuran kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian larutan glukosa 75 gram yang dinyatakan dalam mg/dL. Kadar TTGO subjek non-diabetes adalah < 200 mg/dL. Pemeriksaan dilakukan dengan metode enzimatis heksokinase.
6. *Adipose Tissue Insulin Resistance* (ADIPO-IR) adalah indeks resistensi insulin jaringan adiposa yang dikalkulasi dengan menggunakan rumus:

$$\text{ADIPO-IR} = \text{Insulin Puasa } (\mu\text{U/mL}) \times \text{FFA Puasa } (\text{mmol/L})$$

7. Kadar insulin puasa adalah kadar insulin yang diperiksa setelah berpuasa (tidak ada asupan kalori) minimal 8 jam yang dinyatakan dalam mU/L. Nilai rujukan insulin puasa adalah 2,5 - 24,9 mU/L. Pemeriksaan dilakukan dengan metode *electro-chemiluminescence immunoassay* (ECLIA).
8. *Free fatty acid* (FFA) adalah kadar FFA yang diperiksa setelah berpuasa (tidak ada asupan kalori) minimal 8 jam yang dinyatakan dalam mmol/L. Tes menggunakan kit MyBioSource dari USA dengan menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).



adalah pengukuran laboratorium yang digunakan untuk kadar lemak dalam darah, yang mencakup beberapa komponen total, kolesterol LDL (*Low-Density Lipoprotein*), kolesterol HDL (*High-Density Lipoprotein*), trigliserida dalam satuan mg/dL dengan metode statistik

10. *Small dense Low Density Lipoprotein* (sdLDL) adalah estimasi kadar subfraksi LDL dengan satuan mg/dL yang dikalkulasi dengan formula (Sampson et al., 2021):

$$\text{sdLDL} = (1,43 \times \text{LDL}) - (0,14 \times (\ln(\text{TG}) \times \text{LDL})) - 8,99$$

2.9. Pengolahan dan Analisis Data

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis dengan metode statistik yang sesuai:

1. Perhitungan statistik deskriptif yaitu nilai minimum, maksimum, mean, median dan standar deviasi untuk variabel data numerik.
2. Analisis bivariat diuji menggunakan uji statistik yang sesuai. Uji Kolmogorov-Smirnov untuk menilai normalitas data. Uji Pearson dan Spearman digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel. Hasil uji hipotesis disajikan dalam bentuk tabel, diagram dan narasi. Hasil uji hipotesis dinyatakan bermakna jika $p \leq 0,05$.



2.10. Alur Penelitian

