

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kejadian kondisi kelebihan berat badan baik *overweight* maupun obesitas semakin meningkat. Federasi Obesitas Dunia memperkirakan 1 miliar orang memiliki risiko *overweight* maupun obesitas dan sebanyak 800 juta orang saat ini hidup dengan obesitas. Dampak *overweight* dan obesitas pada individu dan masyarakat terlihat jelas dengan mempertimbangkan penyakit kronis akibat obesitas dan menyebabkan penurunan produktivitas.¹ Kondisi kelebihan berat badan ini dikenal sebagai keadaan inflamasi subklinis yang ditandai dengan peningkatan infiltrasi jaringan adiposa dengan tipe sel proinflamasi, terutama makrofag.² Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization* / WHO) mendefinisikan kelebihan berat badan / *overweight* sebagai Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² dan obesitas sebagai IMT ≥ 30 kg/m², tanpa memandang ras atau jenis kelamin. Pada populasi Asia, WHO mendefinisikan IMT ≥ 23 kg/m² sebagai kelebihan berat badan dan ≥ 25 kg/m² sebagai obesitas derajat 1 dan ≥ 30 kg/m² sebagai obesitas derajat 2.³

Gambaran utama obesitas seperti penurunan fungsi mitokondria, peningkatan lipid intramioseluler, peningkatan kadar inflamasi, peningkatan stres oksidatif dan retikulum endoplasma, melemahnya aktivitas enzim, penurunan kapasitas autophagic, penurunan massa otot dan sistem renin-angiotensin yang terlalu tinggi. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan peningkatan risiko resistensi insulin.⁴ Jaringan adiposa, khususnya di daerah perut, melepaskan sitokin inflamasi dan adipokin yang mengganggu sinyal insulin di jaringan lain. Kelebihan adipositas mengubah keseimbangan hormon yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan dan homeostasis energi karena memiliki efek terhadap parakrin dan endokrin, termasuk peningkatan pelepasan leptin dan aktivator plasminogen inhibitor-1 dan penurunan pelepasan adiponektin yang menghasilkan respons inflamasi melalui infiltrasi makrofag dan sel imun lainnya ke dalam organ metabolik. Resistensi Insulin menyebabkan penurunan penyerapan dan oksidasi glukosa dan penurunan sintesis glikogen serta kemampuan untuk menekan oksidasi lipid. Resistensi insulin memainkan peran penting dalam perkembangan disfungsi metabolik dan meningkatkan penambahan berat badan terkait dengan hiperinsulinemia kompensasi sekunder.^{5,6}

Insulin merupakan hormon peptida yang disekresikan oleh sel beta pancreas sebagai pengatur penting homeostasis glukosa dan pengatur utama berbagai proses metabolisme dalam tubuh manusia. Insulin memainkan peran penting dalam memfasilitasi penyerapan glukosa ke dalam sel, meningkatkan penyimpanan energi, dan memodulasi jalur anabolik dan katabolik utama.⁵ Otot skeletal menyumbang sekitar 80% pembuangan glukosa postprandial pada manusia, dan kerja insulin yang tepat sangat penting untuk mempertahankan homeostatis glukosa. Peran utama glukosa dalam otot skeletal adalah untuk mendorong glikolisis atau sintesis glikogen, dimana sintesis glikogen mewakili 75% dari seluruh pembuangan glukosa.⁷ Penyerapan glukosa dan metabolisme oleh sel otot skeletal memainkan peran utama dalam regulasi glukosa.⁸ Stimulator anabolik seperti insulin, asam amino rantai cabang (*Branched-Chain Amino*

Acids / BCAA), dan *Insulin Growth Factor 1* (IGF-1) meningkatkan sintesis protein Insulin telah digambarkan dengan baik sebagai stimulator sintesis protein Otot dan juga terlihat berpartisipasi dalam penyerapan asam amino otot.⁹

Resistensi insulin adalah defek dalam kontrol metabolisme glukosa yang dimediasi insulin dalam jaringan, terutama pada otot, lemak dan hati. Resistensi insulin disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Terdapat bukti kuat bahwa akumulasi kelebihan lipid di non-adiposit, yang disebut lipotoksitas, berperan dalam perkembangan resistensi insulin otot dan hati.¹⁰

Deteksi dini resistensi insulin penting dilakukan agar pengobatan dapat dilakukan sedini mungkin. *Hyperinsulinemia Euglycemic Clamp* (HEC) adalah standar emas untuk menilai resistensi insulin, namun karena kompleksitas metodenya, tes ini hanya digunakan dalam penelitian skala kecil dan bukan untuk studi populasi. Metode yang lebih sederhana yang dapat digunakan untuk tujuan klinis dan telah divalidasi adalah penilaian *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR).¹¹ HOMA-IR berkorelasi kuat dengan hasil pemeriksaan HEC, dengan nilai koefisien korelasi yang baik. HOMA-IR merupakan model hubungan dinamika glukosa dan insulin dalam kondisi puasa untuk memprediksi resistensi insulin.¹¹

Lipid, seperti diacylglycerol (DAG) dan ceramide, dapat mengaktifkan Protein Kinase C dan kinase lainnya, berkontribusi terhadap gangguan sinyal insulin. Selain itu, lipid dapat mengganggu fungsi mitokondria dan meningkatkan stres retikulum endoplasma (ER), yang keduanya dapat mengganggu sinyal insulin dan berkontribusi terhadap resistensi insulin. Di jaringan adiposa, lipolisis yang tidak teratur, pemecahan trigliserida yang disimpan menjadi asam lemak bebas dan gliserol, dapat terjadi pada keadaan resisten insulin. Peningkatan lipolisis menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam aliran darah, yang dapat meningkatkan resistensi insulin di jaringan lain, seperti otot skeletal dan hati dan mengganggu sinyal insulin dan meningkatkan akumulasi lipid di jaringan sensitif insulin.⁵

Pendekatan yang relatif aman dalam pencegahan dan pengobatan resistensi insulin adalah melalui intervensi gaya hidup. Intervensi nutrisi merupakan langkah awal yang penting yang menekankan pada diet rendah kalori dan rendah lemak yang merangsang kebutuhan insulin berlebihan. Selain itu, peningkatan aktivitas fisik dianjurkan untuk membantu meningkatkan pengeluaran energi dan meningkatkan sensitivitas insulin otot, kedua pendekatan ini merupakan pengobatan mendasar untuk resistensi insulin. Langkah kedua adalah penggunaan obat farmakologis, termasuk metformin, sulfonilurea oral, inhibitor natrium-glukosa cotransporter 2 (SGLT2) oral, inhibitor dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) oral, α -Glukosidase oral, peptida mirip glukagon 1 yang dapat disuntikkan (GLP1) agonis reseptor, atau insulin suntik.¹²

Hiperinsulinemia yang disebabkan oleh resistensi insulin juga meningkatkan jumlah myostatin, menyebabkan penurunan responsivitas sel target otot skeletal terhadap insulin dan gangguan metabolisme glukosa dalam sel di seluruh tubuh yang dapat mengurangi otot skeletal sehingga menyebabkan sarkopenia.^{8,13} Penyakit kardiometabolik berhubungan dengan obesitas sarkopenia dan insulin resistensi.¹⁴ Prevalensi sarkopenia di Asia berkisar antara 5,5% hingga 25,7%, dengan prevalensi lebih tinggi pada pria (5,1–21,0%) dibandingkan pada wanita (4,1–16,3%).⁸ Sarkopenia

dapat terjadi pada usia berapa pun karena faktor-faktor seperti malnutrisi, penyakit inflamasi, atau kurangnya aktivitas fisik. Sarkopenia primer disebabkan semata-mata oleh penuaan, sedangkan sarkopenia sekunder disebabkan oleh penyakit kronis, nutrisi yang buruk, atau kurangnya aktivitas fisik.¹⁵

Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2019 membagi sarkopenia menjadi presarkopenia, sarkopenia dan sarkopenia berat. Presarkopenia didiagnosis pada pasien yang menunjukkan kekuatan otot yang buruk (pria <28 kg, wanita <18 kg) atau kinerja fisik yang buruk, yang ditentukan oleh hasil tes duduk-berdiri 5 kali (≥ 12 detik) atau kecepatan berjalan yang lambat (< 1 m/s). Sarkopenia didefinisikan sebagai massa otot rendah yang disertai dengan penurunan kekuatan otot atau penurunan kinerja fisik. Sarkopenia berat didefinisikan sebagai memiliki massa otot skeletal rendah dengan kekuatan otot rendah dan kinerja fisik rendah.¹⁶

Patofisiologi sarkopenia sangat kompleks dan diakibatkan oleh perubahan biologis pada struktur otot, ketidakseimbangan hormonal, dan pengaruh eksternal seperti kekurangan asupan energi. Selain orang dewasa yang berusia lebih tua, orang yang kekurangan berat badan, wanita, dan orang dengan kondisi kronis lainnya lebih mungkin mengalami sarkopenia dan dampak kesehatan buruk yang terkait.¹⁷ Sejumlah penelitian telah mengkonfirmasi bahwa sarkopenia berhubungan dengan resistensi insulin melalui: (1) distribusi infiltrasi lipid yang abnormal dan lipotoksitas pada otot skeletal, (2) peningkatan katabolit asam amino pada rantai cabang otot skeletal, dan (3) penurunan proporsi otot skeletal serat tipe I.^{8,17}

Resistensi insulin mengacu pada penurunan respons sel target otot skeletal terhadap insulin dan gangguan metabolisme glukosa dalam sel di seluruh tubuh, yang selanjutnya menginduksi perkembangan sarkopenia. Resistensi insulin memainkan peran penting dalam patogenesis sarkopenia dengan menginduksi pelemahan otot, terutama melalui peningkatan katabolisme protein dan penurunan sintesis protein di otot skeletal, peningkatan ekspresi *forkhead box transcription factors* (FoxO) yang melemahkan otot skeletal baik secara langsung atau dengan meningkatkan degradasi protein, dan autofagi pada sel otot skeletal.⁸

Otot skeletal merupakan organ utama tempat terjadinya pengambilan glukosa oleh transporter glukosa 4 (GLUT4). Resistensi insulin karena berkurangnya massa otot skeletal meningkatkan lipolisis, melepaskan asam lemak bebas (FFA / *Free fatty Acid*) dari jaringan adiposa, dan menghambat aksis hormon pertumbuhan (GH)-insulin seperti faktor pertumbuhan 1 (IGF1) yang mendorong sintesis protein otot skeletal. Perubahan sinyal IGF-I bersamaan dengan penurunan sensitivitas insulin juga mempunyai dampak penting pada miogenesis.^{13,18}

Selain hilangnya massa otot yang berkaitan dengan usia, gangguan fungsi otot yang ada juga dapat menimbulkan konsekuensi kritis. Hilangnya fungsi otot sebagian disebabkan oleh pergeseran jenis serat otot ke persentase serat tipe 1 (slow-twitch) yang lebih besar dibandingkan dengan serat tipe 2 (fast-twitch). Pria dan wanita berusia 21–87, tingkat ekspresi masing-masing tipe IIa dan tipe IIx menurun sebesar 14% dan 10% per dekade.¹⁹

Sarkopenia dapat menginduksi resistensi insulin melalui distribusi infiltrasi lipid yang abnormal dan lipotoksitas pada otot skeletal, peningkatan katabolit asam amino

pada rantai cabang otot skelet, dan penurunan proporsi otot skelet serat tipe I. Atrofi otot akibat penuaan dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin. Otot skelet memainkan peran penting dalam homeostatis dengan mengatur metabolisme dan sensitivitas insulin. Selain itu, otot skelet melepaskan sitokin yang disebut miokin, yang memberikan efek endokrin pada lemak visceral dan memiliki efek anti-inflamasi.^{18,19}

Mekanisme penuaan yang menyebabkan disfungsi jaringan berhubungan dengan akumulasi lipid dalam sel, disfungsi intraseluler dalam aktivitas mitokondria, keadaan proinflamasi, spesies reaktif oksigen / *Reactive Oxygen Species* tinggi dan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif, disfungsi enzim pengatur sensitivitas insulin dan autofagi. Keterlibatan intramyoseluler dan sarkopenia juga memperburuk resistensi insulin dengan konsekuensinya.²⁰ Resistensi insulin pada otot menyebabkan berkurangnya pengambilan lipid dan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas (FFA / *Free Fatty Acid*) lokal, sehingga memperburuk hiperlipidemia lokal dan peradangan jaringan adiposa intermuskular lokal, dan meningkatkan sekresi faktor inflamasi oleh jaringan adiposa dan otot. Peradangan, yang didefinisikan sebagai peningkatan sitokin inflamasi fenotipe sekretori terkait penuaan (SASP / *Senescence Associated Secretory Phenotype*) seiring bertambahnya usia, dapat menyebabkan disfungsi metabolik karena keadaan inflamasi kronis dan menyebarkan resistensi insulin yang disebabkan oleh peradangan, disfungsi lipid, dan penuaan di seluruh depot adiposa, otot dan jaringan lain.²¹

Sarkopenia obesitas (SO) adalah suatu kondisi klinis dan fungsional yang ditandai dengan hidup berdampingan dengan obesitas, ditandai dengan massa lemak berlebih, dan sarcopenia.²² Sarkopenia obesitas terjadi ketika penurunan massa tubuh tanpa lemak disertai dengan penumpukan jaringan adiposa yang berlebihan, terutama lemak visceral. Risiko dan kejadian SO meningkat seiring bertambahnya usia.²³ Pengobatan sarkopenia obesitas saat ini difokuskan pada peningkatan kualitas hidup melalui intervensi gaya hidup dan perawatan paliatif ketika pasien tidak dapat bergerak. Terapi lini pertama untuk pasien sarkopenia obesitas adalah olahraga yang berfokus pada peningkatan fungsi otot. Intervensi sekunder meliputi suplementasi mikronutrien, terapi diet/medis/bedah untuk manajemen berat badan, dan/atau penggantian hormonal, jika memungkinkan.²⁴

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah mengidentifikasi bagaimana gambaran nilai HOMA-IR pada *overweight* dan obesitas badan dengan dan tanpa sarkopenia

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui gambaran nilai HOMA-IR pada subjek *overweight* dan obesitas dengan dan tanpa sarkopenia

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Untuk menilai gambaran umum kejadian sarkopenia dan *overweight* / obesitas
- b. Untuk menilai perbandingan nilai HOMA-IR pada kombinasi kelompok kelebihan

- berat badan dan obesitas dengan atau tanpa sarkopenia
- c. Untuk menentukan adanya hubungan antara nilai HOMA-IR dengan *overweight* dan obesitas dengan atau tanpa sarkopenia.
 - d. Untuk menilai korelasi antara HOMA-IR dengan komponen sarkopenia

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan tambahan informasi dan pengetahuan mengenai adanya hubungan resistensi insulin terhadap subjek kelebihan berat badan dan obesitas dengan atau tanpa sarkopenia

1.4.2 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut dan dapat mengarah pada pencegahan sarkopenia dengan berkontribusi untuk meningkatkan fungsi dari penilaian resistensi insulin.

1.4.3 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan masukan bagi pihak instansi yang terkait sebagai dasar pertimbangan dalam menentukan arah kebijakan mengenai gambaran peningkatan resistensi insulin pada subyek sarkopenia dengan obesitas.

Penelitian ini dapat memberikan gambaran tentang pemeriksaan resistensi insulin sebagai salah satu pemeriksaan untuk menilai risiko sarkopenia terhadap pasien dengan obesitas sehingga diharapkan dapat membantu pemilihan pemeriksaan penunjang.

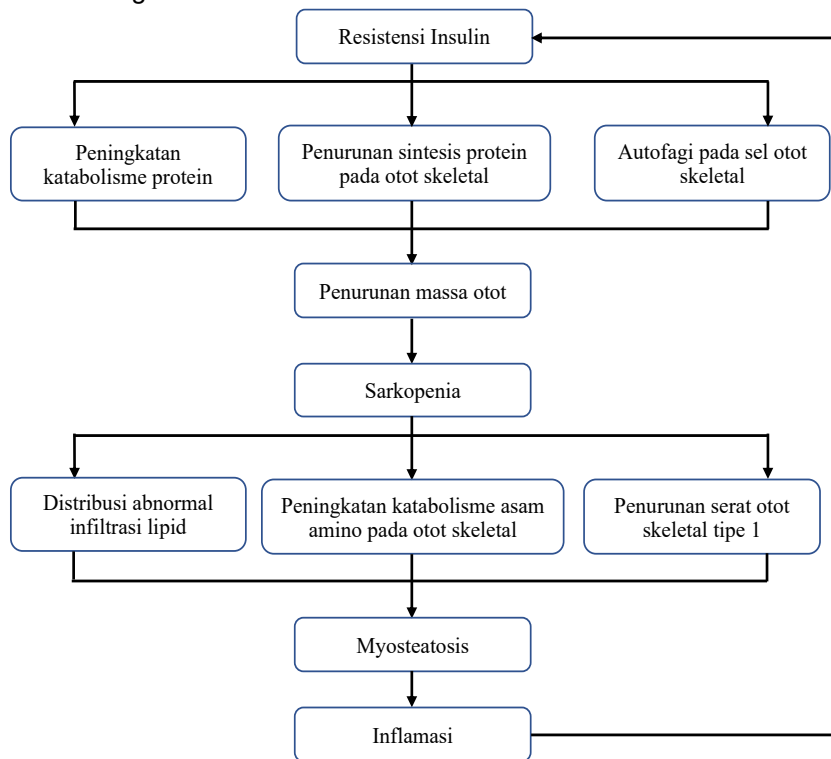
Penelitian ini digunakan sebagai tambahan ilmu, kompetensi dan tambahan pengalaman berharga bagi peneliti dalam melakukan penelitian kesehatan pada umumnya dan terkait dengan sarkopenia

Penelitian ini diharapkan juga menjadi acuan bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang ingin melakukan penelitian yang terkait.

BAB II

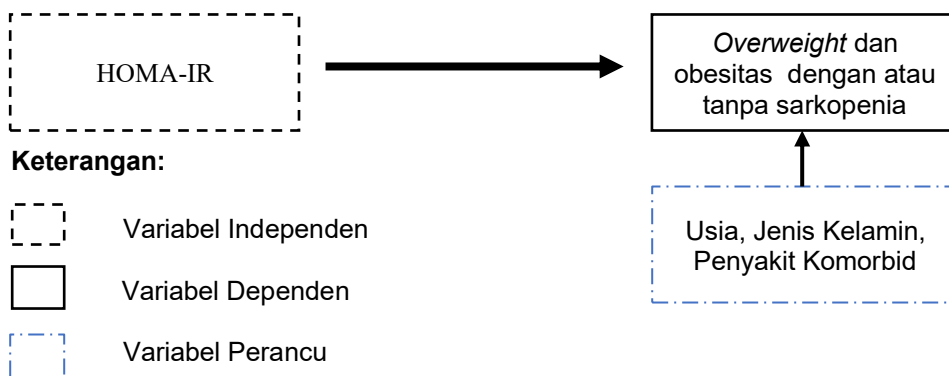
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

2.1. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori

2.2. Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

2.3. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : HOMA-IR
2. Variabel terikat : *Overweight* dan obesitas dengan dan tanpa sarkopenia
3. Variabel Perancu : Usia, jenis kelamin, penyakit komorbid

2.4. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara peningkatan nilai HOMA-IR terhadap kombinasi sarkopenia dan kategori *overweight* / obesitas

