

**RESISTENSI INSULIN PADA REMAJA *STUNTED OBESITY*  
USIA 15-18 TAHUN DI SMA KOTA SEMARANG**

**Proposal Penelitian**

disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan  
studi pada Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro



disusun oleh

**ISMI SAFITRI NURAINI**

22030113140086

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2016**

## HALAMAN PENGESAHAN

Proposal penelitian dengan judul “Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 Tahun di SMA Kota Semarang” telah dipertahankan di hadapan reviewer dan telah direvisi.

Mahasiswa yang mengajukan

Nama : Ismi Safitri Nuraini  
NIM : 22030113140086  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Ilmu Gizi  
Universitas : Diponegoro Semarang  
Judul Proposal : Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 Tahun di SMA Kota Semarang

Semarang, 7 Juni 2016

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Prof. dr. HM. Sulchan, M.Sc.,Da.Nutr.,Sp.GK  
NIP. 1949062019703001

Fillah Fithra Dieny, S.Gz.,M.Si  
NIP. 198507272010122005

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	iv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Teori.....	5
2.2 Kerangka Teori.....	24
2.3 Kerangka Konsep.....	24
2.4 Hipotesis.....	24
BAB III METODE PENELITIAN.....	25
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	25
3.2 Rancangan Penelitian.....	25
3.3 Subjek Penelitian.....	26
3.4 Variabel Penelitian.....	28
3.5 Definisi Operasional.....	28
3.6 Prosedur Penelitian.....	29
3.7 Alur Penelitian.....	31
3.8 Pengumpulan Data.....	31
3.9 Analisis Data.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	34
LAMPIRAN.....	40

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional .....	28
-------------------------------------	----

## DAFTAR LAMPIRAN

<i>Informed Consent</i> .....	40
Formulir Penyaringan.....	42

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Remaja adalah masa seseorang mengalami perubahan biologis, emosional, sosial, dan kognitif. Masa ini merupakan masa transisi dari anak-anak menuju dewasa. WHO membagi kategori remaja menjadi *adolescent* yaitu antara 10 hingga 19 tahun, *young people* 10 hingga 24 tahun dan *youth* yaitu antara 15 hingga 24 tahun. Jumlah penduduk Indonesia tahun 2010 sebanyak 237,6 juta jiwa, 26,67% diantaranya adalah remaja. Dengan jumlah remaja yang hampir sepertiga dari total penduduk di Indonesia maka pemerintah perlu berfokus terhadap masalah remaja saat ini termasuk masalah status gizi pada remaja. Indonesia saat ini tidak lagi hanya dihadapkan dengan permasalahan kurang gizi pada remaja tetapi angka kejadian obesitas pada remaja juga mengalami peningkatan yang signifikan pada setiap tahunnya. Oleh karena itu, Indonesia saat ini berada dalam fenomena *double burden* masalah gizi remaja yang harus diselesaikan.

Menurut data Riskesdas 2013, pada remaja berusia 16 -18 terdapat 31,4% remaja pendek dengan 7,5% tergolong sangat pendek dan 23,9% pendek<sup>1</sup>. Sedangkan prevalensi remaja gemuk mencapai 7,3% yang terdiri dari 5,7% gemuk dan 1,6% obesitas. Prevalensi remaja gemuk mengalami peningkatan lebih dari lima kali lipat selama tiga tahun dari 1,4% pada tahun 2010 menjadi 7,3% pada tahun 2013<sup>1</sup>. Provinsi Jawa Tengah sendiri memiliki prevalensi remaja pendek sebesar 26,3% (4,9% sangat pendek dan 21,4% pendek) dan prevalensi remaja gemuk sebesar 7,1% (5,4% gemuk dan 1,7% obesitas), dan Kota Semarang memiliki prevalensi remaja obesitas sebanyak 3,3%, dua kali lipat dari pada prevalensi nasional<sup>2</sup>. Oleh karena itu, permasalahan gizi *stunted* dan obesitas pada remaja merupakan hal utama yang harus diperhatikan.

*Stunted obesity* merupakan masalah gizi yang masih belum banyak mendapat perhatian. Yang dimaksud dengan *stunted obesity* adalah keadaan

satus gizi seseorang yang memiliki tubuh pendek dan obesitas. Dari data Riskesdas 2013 belum terdapat angka prevalensi yang khusus merujuk pada permasalahan gizi *stunted obesity*. Namun, beberapa penelitian tentang prevalensi kejadian *stunted obesity* telah dilakukan di berbagai negara. Seperti pada tahun 2000, jumlah anak yang menderita *stunted obesity* di Negara Amerika Latin sebesar 13.7%<sup>3</sup>. Di Negara Brazil pada tahun 2003 terdapat 22,6 penduduk *stunted* dan 30% diantara tergolong overweight dan obesitas<sup>4</sup>.

*Stunted obesity* erat kaitannya dengan berbagai penyakit terutama penyakit degeneratif dan penyakit tidak menular lainnya. Hal ini berkaitan dengan hipotesis yang dikemukakan oleh Barker yang menyatakan bahwa, “Penyakit kronis pada masa dewasa telah terprogram sejak dalam masa kandungan”<sup>5</sup>. Anak-anak yang menderita *stunted* yang melakukan perubahan pola makan untuk mengejar kekurangan gizi tetapi tidak memperhatikan komposisi makanan yang diberikan seperti makanan tinggi kalori dan ditambah dengan kebiasaan *sedentary lifestyle* akan menjadikannya obesitas dikemudian hari<sup>6</sup>. Hal ini dapat terjadi karena anak *stunted* memiliki gangguan sistem endokrin yang menyebabkan kecepatan oksidasi lemak yang lebih rendah sehingga lemak yang tidak teroksidasi harus disimpan sebagai cadangan dan pada akhirnya akan menumpuk<sup>7</sup>. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di beberapa negara seperti Afrika Selatan dan Brazil menunjukkan hasil bahwa anak *stunted* mempunyai resiko untuk mengalami *overweight*. Sebanyak 14,8 % siswa sekolah menengah di Afrika Selatan mengalami *stunted* dan terdapat kecenderungan terjadi *overweight*<sup>8</sup>. Selain itu, 45,1 % remaja *stunted* di Rusia mengalami *overweight* dengan rasio risiko sebesar 1,7-7,8 kali<sup>9</sup>.

Terdapat beberapa penelitian yang dilakukan pada remaja remaja *stunted* terkait resistensi insulin yang menunjukkan bahwa pada remaja *stunted* terdapat penurunan fungsi sel- $\beta$  dan meningkatnya resistensi insulin yang dapat terjadi karena pada remaja *stunted* memiliki presentase lemak tubuh dan obesitas abdominal yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan remaja dengan tinggi normal<sup>10,11</sup>. Obesitas abdominal akan meningkatkan proses lipolisis sehingga akan terjadi peningkatan *non-esterified fatty acid* (NEFA) di dalam

vena portal yang langsung menuju ke hati<sup>12</sup>. Stimulasi produksi glukosa hepatic akan menyebabkan intoleransi glukosa, yang menyebabkan hati akan meningkatkan sekresi VLDL dan trigliserida sehingga akan menyebabkan hipertriasigliseroemia, dan berpotensi menjadi gangguan metabolisme lemak postprandial. Selain itu, asam lemak telah terbukti mengganggu penekanan produksi insulin hepatic, sehingga mengarah ke hiperinsulinemia<sup>13</sup>.

Penelitian dengan melibatkan 66 remaja *stunted* di Sao Paulo, Brazil menunjukkan hasil remaja *stunted obesity* memiliki kadar glukosa, kadar insulin dan resistensi insulin yang lebih tinggi, dan menurunnya fungsi sel- $\beta$  pankreas dari pada remaja *stunted non-obese*<sup>10</sup>. Resistensi insulin merupakan salah satu kriteria klinis sindrom metabolik yang telah banyak muncul sejak usia remaja. Selain itu, resistensi insulin juga memiliki hubungan dengan berbagai penyakit seperti diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2), *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS), dan hipertensi<sup>14,15,16</sup>. Sehingga dengan pendeteksian dini terkait resistensi insulin diharapkan mampu meningkatkan kewaspadaan terhadap penyakit yang dapat ditimbulkan.

Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti tertarik melakukan penelitian pada remaja SMA di Kota Semarang yang berusia 15 hingga 18 tahun karena pendeteksian sejak dini resistensi insulin akan sangat membantu remaja untuk mengubah gaya hidup sehingga dapat menurunkan faktor risiko penyakit degeneratif di masa mendatang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Bagaimanakah gambaran umum resistensi insulin pada remaja obesitas di SMA Kota Semarang?
- 1.2.2 Apakah ada perbedaan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* dan remaja *non-stunted obesity* di SMA Kota Semarang?



### **1.3 Tujuan**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

- 1.3.1.1 Menganalisis perbedaan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* dan remaja *non-stunted obesity*

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Mendeskripsikan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity*
- 1.3.2.2 Mendeskripsikan resistensi insulin pada remaja *non-stunted obesity*
- 1.3.2.3 Menganalisis perbedaan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* dan remaja *non-stunted obesity*

### **1.4 Manfaat**

- 1.4.1 Memberi informasi tentang gambaran umum resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* sehingga dapat menjadi acuan untuk mencegah meningkatnya kejadian.
- 1.4.2 Dapat menjadi masukan untuk pemangku kebijakan terkait tentang masalah gizi pada remaja
- 1.4.3 Menjadi acuan sumber penelitian yang dapat digunakan oleh peneliti lain

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Teori**

##### **2.1.1 Remaja**

Remaja berasal dari bahasa latin yaitu *adolescere* yang berarti tumbuh atau menjadi dewasa, yang artinya terdapat kematangan secara keseluruhan dalam hal biologis, emosional, mental, sosial dan fisik. Menurut WHO, yang disebut remaja adalah mereka yang berada pada tahap transisi antara masa anak-anak dan dewasa. Batasan usia remaja menurut WHO adalah 12 sampai 24 tahun. Menurut Menteri Kesehatan RI tahun 2010, batas usia remaja adalah antara 10 sampai 19 tahun dan belum menikah. WHO mendefinisikan remaja menjadi tiga kriteria yaitu biologik, psikologik, dan sosial ekonomi. Ketiga definisi tersebut adalah :

1. Remaja adalah suatu masa dimana individu berkembang dari saat pertama kali dia menunjukkan tanda-tanda seksual sekundernya sampai saat dia mencapai kematangan seksualnya.
2. Remaja adalah suatu masa dimana individu mengalami perkembangan psikologik dan pola identifikasi dari masa kanak-kanak menjadi dewasa.
3. Remaja adalah suatu masa dimana terjadi suatu peralihan dari ketergantungan sosial-ekonomi yang penuh kepada keadaan yang relatif mandiri.

Puncak penambahan berat badan dan tinggi badan perempuan tercapai pada sekitar usia 11,9 tahun hingga 12,1 tahun sedangkan pada laki-laki berusia 14,1 tahun hingga 14,3 tahun. Laju pertumbuhan anak pada usia 9 tahun relatif sama cepatnya tetapi laju pertumbuhan perempuan pada usia 12 tahun lebih cepat dikarenakan tubuh memerlukan persiapan menjelang usia reproduksi sementara laki-laki menyusul dua tahun kemudian.

Remaja membutuhkan asupan makanan bergizi untuk hidup, tumbuh, berkembang, bergerak, dan menjaga kesehatannya. Status gizi seseorang dipengaruhi oleh jenis makanan yang dikonsumsi serta pola hidup yang biasa dilakukannya setiap hari. Masalah gizi pada remaja sangatlah rentan dan harus segera dilakukan upaya pencegahan dan tetap dilakukan intervensi. Ada 3 alasan

yang mendukung pernyataan bahwa gizi remaja termasuk dalam kategori rentan yaitu :

1. Percepatan pertumbuhan dan perkembangan tubuh memerlukan energi dan zat gizi yang lengkap dan lebih banyak.
2. Perubahan gaya hidup dan kebiasaan makan yang tetap menuntut penyesuaian asupan energi dan gizi.
3. Kehamilan, keikutsertaan dalam olah raga, kecanduan alkohol dan obat-obatan terlarang yang akan berdampak pada meningkatnya kebutuhan, serta ada pula remaja yang makan secara berlebihan hingga tergolong remaja obesitas.

Menurut data Riskesdas 2013, pada remaja berusia 16 -18 terdapat 31,4% remaja pendek dengan 7,5% tergolong sangat pendek dan 23,9% pendek<sup>1</sup>. Sedangkan prevalensi remaja gemuk mencapai 7,3% yang terdiri dari 5,7% gemuk dan 1,6% obesitas. Prevalensi remaja gemuk mengalami peningkatan lebih dari lima kali lipat selama tiga tahun dari 1,4% pada tahun 2010 menjadi 7,3% pada tahun 2013<sup>1</sup>. Provinsi Jawa Tengah sendiri memiliki prevalensi remaja pendek sebesar 26,3% (4,9% sangat pendek dan 21,4% pendek) dan prevalensi remaja gemuk sebesar 7,1% (5,4% gemuk dan 1,7% obesitas). Dan kota Semarang memiliki prevalensi remaja obesitas sebanyak 3,3%, dua kali lipat dari pada prevalensi nasional<sup>2</sup>. Sehingga permasalahan gizi *stunted* dan obesitas merupakan hal utama yang harus diperhatikan.

Obesitas merupakan keadaan patologis dengan terdapatnya penimbunan lemak berlebih dari pada yang diperlukan untuk tubuh. Obesitas dari segi kesehatan merupakan salah satu masalah gizi sebagai akibat dari konsumsi makanan yang lebih dari kebutuhannya. Perbandingan normal antara lemak tubuh dan berat badan adalah sekitar 13-35% pada perempuan dan 18-23% pada laki-laki.

Obesitas umumnya menyebabkan akumulasi lemak pada daerah subkutan dari jaringan lainnya. Salah satu cara yang digunakan untuk mengukur lemak subkutan yaitu dengan mengukur ketebalan kulit. Pada anak dan remaja pada usia dan jenis kelamin sama dikatakan obesitas apabila tebal lipatan kulit diatas presentil

85 th. Selain dengan mengukur ketebalan lemak subkutan, obesitas pada remaja dapat diukur dengan perhitungan *z-score* TB/U  $>-2$  SD dan lingkaran pinggang untuk laki-laki  $>90$  cm dan perempuan  $>80$  cm.

Remaja merupakan harapan dari suatu bangsa, sehingga dapat dikatakan bahwa keadaan remaja saat ini merupakan hal penentu pada masa depan bangsa yang akan datang. Oleh karena itu, berbagai permasalahan terutama permasalahan terkait gizi harus mendapatkan perhatian serius dari berbagai belah pihak.

### **2.1.2 Stunted Obesity**

Kondisi *stunted obesity* merupakan keadaan status gizi seseorang yang tergolong obesitas yang didahului oleh keadaan *stunted*. *Stunted* adalah masalah kurang gizi kronis yang disebabkan oleh asupan gizi yang kurang dalam waktu cukup lama akibat pemberian makanan yang tidak sesuai dengan kebutuhan gizi. *Stunted* terjadi mulai saat janin masih di dalam kandungan dan baru nampak saat anak berusia dua tahun. *Stunted* digunakan sebagai indikator malnutrisi kronik yang menggambarkan riwayat kurang gizi anak dalam jangka waktu lama sehingga kejadian ini menunjukkan bagaimana keadaan gizi sebelumnya. Kekurangan gizi pada usia dini dapat meningkatkan angka kematian bayi dan anak, menyebabkan penderitanya mudah sakit dan memiliki postur tubuh tak maksimal saat dewasa. Sedangkan obesitas merupakan suatu keadaan patologis, yaitu terdapatnya akumulasi lemak yang berlebihan pada jaringan adiposa.

Remaja dikategorikan menjadi *stunted obesity* apabila memiliki lingkaran perut  $>90$  cm untuk laki-laki dan  $>80$  cm untuk perempuan dan memiliki *z-score* TB/U  $<-2$  SD. Pada remaja yang menderita malnutrisi memiliki tingkat plasma *growth hormone* (GH) tinggi dan tingkat *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) rendah yang menjadi penyebab utama terhambatnya pertumbuhan<sup>17</sup>.

Pada remaja *stunted* mengalami perubahan metabolisme dikarenakan malnutrisi yang dialami semenjak di dalam kandungan sehingga merubah profil lipid anak menjadi lebih atherogenik<sup>17</sup>. Remaja *stunted obesity* memiliki kecepatan oksidasi lemak yang lebih rendah sehingga lemak yang tidak teroksidasi harus disimpan sebagai cadangan lemak dan pada akhirnya akan

menumpuk<sup>7</sup>. Remaja *stunted* juga memiliki kadar lipoprotein lipase (LPL) yang rendah yang dapat berpengaruh pada insulin.

Remaja perempuan yang memiliki latar belakang *stunted* memiliki kemampuan yang lebih untuk menyimpan kelebihan energi dalam bentuk simpanan lemak dari pada remaja perempuan yang tidak memiliki riwayat *stunted*<sup>18</sup>. Oleh karena itu, gangguan oksidasi lemak akan cenderung meningkatkan penumpukan simpanan lemak dari waktu ke waktu. Secara teori, oksidasi lemak yang terganggu akan mempercepat penumpukan lemak terutama apabila mengonsumsi makanan tinggi lemak, karena asupan lemak berlebih akan disimpan. Di dalam tubuh seseorang yang mengalami malnutrisi kronis seperti *stunted*, mengalami penurunan produksi IGF-1 sehingga setiap penurunan IGF-I juga dapat mengakibatkan oksidasi lemak menurun<sup>7</sup>.

Seseorang dengan latar belakang *stunted* mempunyai kecepatan oksidasi lemak yang rendah sebagai respon tubuh karena keadaan kekurangan zat gizi kronis pada periode awal kehidupan. Selain itu, seseorang dengan latar belakang *stunted* mempunyai kadar kortisol basal yang lebih tinggi dibanding seseorang yang tidak memiliki latar belakang *stunted*<sup>19</sup>. Metabolisme kortisol mempunyai peran penting dalam distribusi lemak dan menjadi terprogram saat tubuh dalam keadaan kekurangan zat gizi kronis pada periode awal kehidupan. Simpanan lemak abdominal mampu meningkatkan reseptor glukokortikoid lebih tinggi dari pada simpanan jaringan lemak abdominal. Pembongkaran glukokortikoid seperti kortisol meningkatkan simpanan lemak pada jaringan abdominal karena kortisol dapat meningkatkan aktivitas dari LPL<sup>20</sup>.

*Stunted* juga memiliki efek permanen pada metabolisme kolesterol, mengakibatkan penurunan jumlah dan aktivitas reseptor hati aktif yang mengatur sintesis kolesterol. Total kolesterol dan kolesterol LDL pada anak *stunted* tergolong tinggi walaupun setelah mendapatkan intervensi gizi terkait malnutrisi<sup>17,21</sup>.

Pada anak *stunted* yang mengonsumsi makanan dengan gizi yang tidak seimbang dan tidak terkontrol yang hanya bertujuan untuk mengejar status gizi tanpa perhitungan asupan yang jelas akan memicu terjadinya obesitas karena

tubuh telah beradaptasi dengan kondisi kekurangan gizi dan berpengaruh terhadap beberapa enzim dan hormon yang berfungsi untuk oksidasi lemak, seperti IGF-1 yang berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas hormon lipase untuk oksidasi lemak<sup>22</sup>. Oleh karena itu, pemberian tambahan zat gizi secara tidak terkontrol dan melambatnya kecepatan oksidasi lemak membuat anak *stunted* berisiko menderita obesitas.

Asupan zat gizi yang tidak seimbang juga menyebabkan tingginya stress oksidatif dan rendahnya antioksidan pada anak *stunted*. Asupan yang tidak seimbang dari karbohidrat, lemak, protein, dan vitamin, yang akhirnya memicu akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Konsentrasi vitamin A dan vitamin anti oksidan seperti vitamin C dan vitamin E yang rendah dan dibarengi dengan defisiensi mineral seperti selenium, seng, dan tembaga yang menyebabkan rendahnya anti oksidan di dalam tubuh<sup>23</sup>. Pada anak *stunted* sejak dini juga ditemukan memiliki faktor inflamasi yang tinggi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan CRP<sup>24,25</sup>.

Anak-anak dengan latar belakang *stunted* setelah diikuti selama 4 tahun terbukti memiliki massa lemak abdominal yang lebih tinggi dari pada anak dengan tinggi badan normal<sup>19</sup>. Hal ini dapat disebabkan oleh dua hal, pertama karena pada anak *stunted* memiliki oksidasi lemak yang rendah sehingga lemak akan banyak yang disimpan di dalam tubuh. Jaringan lemak abdominal menjadi jaringan yang paling sering digunakan untuk simpanan lemak karena lemak dapat dengan cepat dimobilisasi pada saat dibutuhkan. Kedua, meningkatnya kortisol di dalam tubuh juga berhubungan dengan obesitas abdominal karena jaringan lemak abdominal memiliki peningkatan jumlah reseptor glukokortikoid dibandingkan dengan jaringan lemak perifer<sup>26,27</sup>. Sehingga seseorang dengan kondisi *stunted obesity* memiliki risiko ganda mengalami obesitas abdominal.

Jaringan lemak abdominal berhubungan dengan meningkatnya risiko penyakit metabolik kronis seperti diabetes melitus dan hipertensi. Hal ini berkaitan dengan pelepasan asam lemak bebas pada jaringan abdominal ke sirkulasi yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler dan resistensi

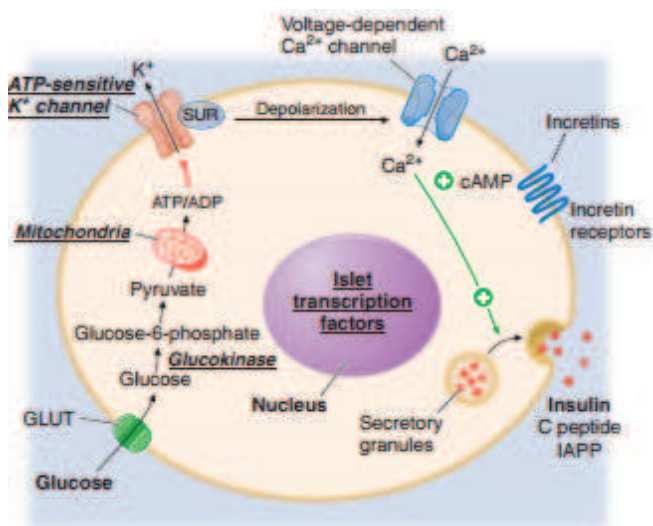
insulin<sup>28</sup>. Jaringan lemak abdominal juga sebagai tanda kadar *intramyocellar triacylglycerol* yang berhubungan dengan resistensi insulin<sup>19</sup>.

### 2.1.3 Resistensi Insulin

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  kelenjar pankreas. Insulin pada awalnya disintesis dalam bentuk rantai tunggal 86 asam amino yang merupakan prekursor polipeptida, proinsulin. Proses *subsequent* proteolitik menghilangkan sinyal peptida amino terminal, sehingga terbentuk proinsulin. Proinsulin secara struktural berhubungan dengan faktor pertumbuhan seperti insulin I dan II, yang mempunyai ikatan lemah pada reseptor insulin. Pembelahan fragmen 31-residu internal dari proinsulin menghasilkan C peptida dan rantai insulin A (21 asam amino) dan rantai insulin B (30 asam amino), yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Molekul insulin dewasa dan C peptida disimpan bersama-sama dan disekresikan oleh sel  $\beta$ . Karena C peptida disekresi lebih lambat dari insulin, maka dapat menjadi penanda yang berguna atas sekresi insulin dan memungkinkan diskriminasi sumber endogen dan eksogen insulin dalam evaluasi hipoglikemia. Sel  $\beta$  pankreas juga mensekresikan *Islet Amyloid Polypeptide* (IAPP) atau amylin yaitu suatu peptide dengan rantai 37-asam amino, bersama dengan insulin<sup>29</sup>.

Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel  $\beta$ , insulin disintesis dan kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah. Glukosa darah adalah pengatur sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, meskipun asam amino, keton, berbagai nutrisi, peptida gastrointestinal, dan neurotransmitter juga mempengaruhi sekresi insulin. Apabila kadar glukosa darah mencapai  $>3,9$  mmol/L (70 mg/dL) maka akan merangsang sintesis insulin. Stimulasi glukosa untuk sekresi insulin dimulai dengan transportasi ke dalam sel  $\beta$  oleh transporter glukosa fasilitatif. Glukosa fosforilasi oleh glukokinase berfungsi untuk mengontrol sekresi insulin. Metabolisme glukosa-6-fosfat melalui glikolisis menghasilkan ATP, yang menghambat aktivitas dari  $K^+$  channel ATP-sensitif. Saluran ini terdiri dari dua protein yang terpisah: satu adalah tempat pengikatan hipoglikemik oral tertentu (misalnya, urea sulfonil, meglitinides); yang lain memperbaiki protein  $K^+$

channel. Penghambatan saluran  $K^+$  ini menginduksi depolarisasi membran sel  $\beta$ , yang membuka tergantung tegangan saluran kalsium yang mengarah ke masuknya kalsium, dan merangsang sekresi insulin. Inkretins dilepaskan dari sel-sel euroendokrin dari saluran pencernaan setelah makanan diasup dan meningkatkan kadar glukosa darah yang merangsang sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) adalah inkretin paling kuat yang disekresikan dari sel-sel L di usus kecil dan merangsang sekresi insulin hanya ketika glukosa darah di atas batas normal puasa. Inkretin analog digunakan untuk meningkatkan sekresi insulin endogen<sup>29</sup>.



**Gambar 1. Mekanisme Glukosa Menstimulasi Sekresi Insulin**

(Sumber: Harrison's Endocrinology 3<sup>rd</sup> hal. 266)

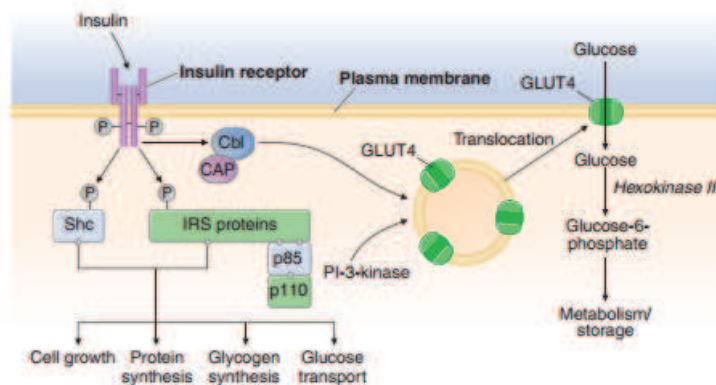
Setelah insulin disekresikan ke dalam sistem vena portal, 50% insulin terdegradasi oleh hati. Insulin yang tidak terekstraksi memasuki sirkulasi sistemik yang akan mengikat reseptor target. Insulin mengikat reseptor dan akan merangsang aktivitas intrinsik tirosin kinase, yang mengarah ke autofosforilasi reseptor dan sinyal molekul intraseluler, seperti *Insulin Receptor Substrate* (IRS). IRS dan protein adaptor lainnya menginisiasi reaksi fosforilasi dan defosforilasi dari kaskade kompleks, mengakibatkan efek metabolik yang luas dan mitogenik insulin. Sebagai contoh, aktivasi jalur fosfatidilinositol-3'-kinase (PI-3-kinase) merangsang translokasi dari transporter glukosa fasilitatif (misalnya, GLUT4) ke



permukaan sel yang sangat penting untuk penyerapan glukosa oleh otot rangka dan lemak. Aktivasi jalur signaling reseptor insulin lainnya menginduksi sintesis glikogen, sintesis protein, lipogenesis, dan pengaturan berbagai gen dalam sel insulin-responsif<sup>29</sup>.

Insulin mempunyai fungsi penting pada berbagai proses metabolisme dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon ini sangat krusial perannya dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak, dan hepar<sup>30</sup>. Dalam otot rangka dan hati, insulin merangsang sintesis glikogen dari glukosa dan menghambat glikogenolisis. Dalam hati, insulin juga menurunkan glukoneogenesis hati, mencegah masuknya lebih banyak glukosa ke dalam aliran darah. Dalam jaringan adiposa, insulin menghambat pemecahan lemak, atau lipolisis, dan merangsang penyerapan glukosa. Peningkatan kadar glukosa darah merupakan komponen utama yang memberi rangsangan terhadap sel  $\beta$  dalam memproduksi insulin<sup>31</sup>.

Bagian utama dari glukosa postprandial digunakan oleh otot rangka. Reseptor insulin memiliki aktivitas intrinsik tirosin kinase dan berinteraksi dengan substrat reseptor insulin (IRS dan SHC). Beberapa "docking" protein mengikat protein seluler dan memulai aktivitas metabolisme insulin (GRB-2, SOS, SHP-2, P110, dan PI-3-kinase). Insulin meningkatkan transpor glukosa melalui PI-3-kinase dan jalur CBL, yang mempromosikan translokasi vesikel intrasel mengandung transporter glukosa GLUT4 ke membran plasma.



**Gambar 2. Jalur Transduksi Signaling Insulin pada Otot Rangka**

(Sumber: Harrison's Endocrinology 3<sup>rd</sup> hal. 266)

Homeostasis glukosa adalah kondisi dimana terdapat keseimbangan antara produksi glukosa hepatic dan penyerapan glukosa perifer dan pemanfaatan glukosa untuk tubuh. Insulin adalah regulator yang paling penting dari keseimbangan metabolisme ini, tapi saraf masukan, sinyal metabolik, dan hormon lainnya seperti glukagon mengakibatkan pengendalian terpadu pasokan glukosa dan pemanfaatan glukosa. Dalam keadaan puasa, kadar insulin yang rendah meningkatkan produksi glukosa dengan meningkatkan glukoneogenesis hepatic dan glikogenolisis dan mengurangi penyerapan glukosa di jaringan sensitif insulin seperti otot rangka dan lemak, sehingga meningkatkan mobilisasi prekursor yang disimpan seperti asam amino dan asam lemak bebas (lipolisis). Glukagon, disekresikan oleh sel  $\alpha$  pankreas ketika tingkat glukosa darah atau insulin rendah, merangsang glikogenolisis dan glukoneogenesis oleh hati dan medula ginjal. Glukosa mengakibatkan kenaikan insulin dan penurunan glukagon, mengarah ke pembalikan proses ini.

Resistensi insulin didefinisikan sebagai munculnya respons biologis yang tidak sesuai dengan jumlah insulin yang disekresi. Hal ini sering dikaitkan dengan terganggunya sensitivitas jaringan terhadap insulin yang diperantarai glukosa<sup>30</sup>. Sekresi yang berlebihan dari hormon-hormon kontra insulin akan mengakibatkan resistensi insulin. Mekanisme yang mungkin sebagai penyebab resistensi insulin antara lain mekanisme *down regulasi*, defisiensi atau polimorfisme genetik dari fosforilasi tirosin reseptor insulin, protein IRS atau PIP-3 kinase, atau abnormalitas fungsi GLUT 4 yang disebabkan oleh berbagai hal<sup>30</sup>.

Pada otot rangka, resistensi insulin dimanifestasikan sebagai penurunan transportasi glukosa dan penurunan sintesis glikogen otot atas respon insulin yang beredar<sup>32</sup>. Sensitivitas insulin yang menurun dalam miosit disebabkan oleh obesitas<sup>33</sup>. Akumulasi lipid berlebih atau turunnya laju metabolisme menyebabkan penurunan persinyalan insulin di otot rangka. Resistensi insulin pada otot rangka yang dialami oleh orang obesitas dengan DM berhubungan dengan penurunan transportasi insulin *transcapillary* yang juga dialami oleh tikus yang menderita gangguan persinyalan insulin yang diakibatkan oleh kecacatan

sel endotel spesifik<sup>34</sup>. Resistensi insulin juga menyebabkan penurunan rantai pernapasan pada mitokondria otot<sup>35</sup>.

Dalam hati, resistensi insulin diartikan kegagalan insulin untuk menekan glukoneogenesis dan terus merangsang sintesis asam lemak<sup>32</sup>. Obesitas menjadi penyebab awal gangguan aktivasi reseptor insulin sehingga persinyalan insulin terganggu. *Mammalian Target of Rapamycin* (mTORC) di lipogenesis hati, serta mekanisme penurunan serin-treonin protein kinase Akt2 juga bertanggungjawab atas gangguan metabolisme glukosa dan lipid dalam jalur sinyal insulin, yang akhirnya bermanifestasi sebagai hiperglikemia dan hiper-trigliseridemia.

Dalam jaringan adiposa, resistensi insulin dimanifestasikan sebagai gangguan rangsangan insulin untuk transportasi glukosa, serta gangguan penghambatan lipolisis. Seperti dalam hati, adiposit menunjukkan divergensi di sinyal insulin dimana efek minimal insulin pada glukosa transporter-4, namun efeknya pada forkhead O-1 (FoxO1). Obesitas dapat menghasilkan resistensi insulin adiposit melalui mekanisme otonom sel, atau melalui interaksi antara adiposit dan mediator inflamasi<sup>32</sup>.

Terdapat kaitan antara sekresi insulin dan sensitivitas insulin. Pada DM tipe 2, sekresi insulin awalnya meningkatkan respons terhadap resistensi insulin untuk menjaga toleransi glukosa normal. Awalnya, sekretori insulin mengalami kecacatan ringan dan selektif melibatkan rangsangan glukosa untuk sekresi insulin. Kelainan pada proses pembentukan proinsulin digambarkan dengan peningkatan sekresi proinsulin pada DM tipe 2. Akhirnya, sekresi insulin cacat berkembang ke keadaan sekresi insulin yang tidak memadai. Penyebab penurunan kapasitas sekresi insulin dalam DM tipe 2 tidak jelas. Asumsinya adalah kecacatan sel insulin yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin mengarah pada kegagalan sel  $\beta$ . Massa sel beta turun sekitar 50% pada individu dengan DM tipe 2. Gangguan metabolik karena diabetes juga dapat berdampak negatif terhadap fungsi IAPP. Misalnya, hiperglikemia kronik merusak fungsi IAPP dengan menyebabkan toksisitas glukosa dan mengarah ke memburuknya hiperglikemia. Peningkatan kontrol glikemik sering dikaitkan dengan

peningkatan fungsi IAPP. Selain itu, ketinggian kadar asam lemak bebas dan lemak dari makanan juga dapat memperburuk fungsi IAPP.

Sebagian besar orang obesitas (IMT >25 kg/m<sup>2</sup>) mengalami hiperinsulinemia postprandial dan menurunnya tingkat sensitivitas insulin. Bahkan di Asia Selatan orang dengan IMT >25 kg/m<sup>2</sup> telah banyak yang menderita resistensi insulin dan berdampak pada meningkatnya prevalensi DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler. Hiperinsulinemia dapat meningkatkan produksi trigliserida. Resistensi insulin juga dapat mempengaruhi intoleransi glukosa pada otot dan dapat diperburuk dengan peningkatan glukoneogenesis di hati<sup>14</sup>.

Beberapa metode telah digunakan untuk mendiagnosis resistensi insulin pada manusia. Kempa glikemik menjadi prosedur dengan standar yang tinggi. Namun, kompleksitas dalam pengukuran menjadi kelemahan tes tersebut<sup>36</sup>. Sedangkan penilaian resistensi insulin menggunakan *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) mempunyai kelebihan, yaitu kesederhanaan dalam perhitungan sehingga menjadi teknik yang paling sering digunakan baik dalam praktek klinis ataupun studi epidemiologi. HOMA-IR, pada awalnya diusulkan oleh Matthews et al., pada tahun 1985 menunjukkan korelasi yang signifikan dengan hasil tes kempa glikemik pada pasien non-diabetes dan telah banyak digunakan dalam studi klinis<sup>37</sup>.

Cara mengukur resistensi insulin dengan metode HOMA-IR adalah menggunakan rumus sebagai berikut<sup>11</sup> :

$$HOMA - IR = \frac{Insulin\ puasa \left(\frac{mU}{mL}\right) \times Glukosa\ puasa \left(\frac{mmol}{L}\right)}{22,5}$$

Diagnosis resistensi insulin dapat ditegakkan apabila nilai perhitungan HOMA-IR >2,6 untuk remaja<sup>38,39,40</sup>.

### **2.1.3.1 Faktor Risiko Resistensi Insulin**

#### **a. Gangguan Genetik**

Sindrom resistensi insulin tipe A adalah gangguan langka yang ditandai dengan resistensi insulin berat. Suatu kondisi di mana jaringan tubuh dan organ tidak merespon dengan baik terhadap hormon insulin. Insulin

biasanya membantu mengatur kadar gula darah dengan mengontrol berapa banyak gula (dalam bentuk glukosa) dilewatkan dari aliran darah ke sel-sel untuk digunakan sebagai energi. Pada orang dengan sindrom resistensi insulin tipe A, resistensi insulin mengganggu regulasi gula darah dan akhirnya menyebabkan penyakit diabetes mellitus, di mana kadar gula darah bisa menjadi sangat tinggi.

Resistensi insulin parah juga mendasari tanda-tanda dan gejala sindrom resistensi insulin tipe A lainnya. Banyak perempuan yang mengalami gangguan menstruasi seperti tidak mulai menstruasi pada usia 16 (amenore primer) atau periode menstruasi menjadi tidak teratur (oligomenore). Mereka mempunyai kista pada indung telur dan pertumbuhan rambut yang berlebihan di tubuh (hirsutisme). Selain itu juga terdapat kelainan kondisi kulit yang disebut *Acanthosis Nigricans*, di mana kulit dalam lipatan tubuh menjadi tebal, gelap, dan beludru. Tidak seperti kebanyakan orang dengan resistensi insulin, wanita dengan sindrom resistensi insulin tipe A biasanya tidak kelebihan berat badan<sup>41</sup>.

Tanda dari sindrom resistensi insulin tipe A pada laki-laki lebih sulit untuk diamati. Beberapa laki-laki memiliki kadar glukosa darah rendah (hipoglikemia) sebagai satu-satunya tanda dan sebagian lain juga mengidap *Acanthosis Nigricans*. Dalam banyak kasus, laki-laki dengan kondisi ini baru mendapat perhatian medis mengidap sindrom resistensi insulin tipe A hanya ketika mereka telah terdiagnosis menderita diabetes mellitus di masa dewasa.

Sindrom resistensi insulin tipe A adalah salah satu dari sekelompok kondisi terkait digambarkan sebagai turunan sindrom resistensi insulin berat. Gangguan ini, juga termasuk sindrom Donohue dan sindrom Rabson-Mendenhall, dianggap sebagai bagian dari spektrum.

Mutasi pada Lamin A dapat mempengaruhi sinyal insulin dan dapat menyebabkan resistensi insulin yang mengarah ke hiperandrogenisme parah dan oligomenore tapi tanpa secara signifikan mempengaruhi distribusi jaringan adiposa<sup>42</sup>. Rendahnya kadar adiponektin juga bisa berkontribusi pada keadaan resistensi insulin.

Sindrom resistensi insulin tipe A dari mutasi pada gen INSR yaitu gen pada reseptor insulin. Gen ini memberikan instruksi untuk membuat protein reseptor insulin, yang ditemukan di banyak jenis sel. Reseptor insulin yang tertanam dalam membran luar yang mengelilingi sel, di mana mereka mengikat insulin agar dapat beredar di dalam darah. Reseptor insulin ini menjadi pemicu jalur sinyal yang mempengaruhi banyak fungsi sel.

Sebagian besar mutasi gen INSR yang menyebabkan sindrom resistensi insulin tipe A menyebabkan produksi reseptor insulin yang rusak yang tidak dapat mengirimkan sinyal dengan benar. Meskipun kadar insulin tinggi dalam aliran darah, reseptor yang rusak membuat insulin kurang mampu memberi efek pada sel-sel dan jaringan.

Selain sindrom resistensi insulin tipe A, terdapat kelainan genetik lain yang mengakibatkan resistensi insulin yaitu sindrom resistensi insulin tipe B. Pada sindrom resistensi insulin tipe B, sebuah autoantibodi yang sangat spesifik diproduksi melawan permukaan sel reseptor insulin dan menjadi patofisiologi sindrom resistensi insulin tipe B. Sindrom ini biasanya mengakibatkan hiperglikemia ekstrim. Manifestasi yang berbeda dari interaksi reseptor antibodi secara luas dapat dijelaskan oleh perbedaan kuantitatif dalam titer antibodi. Autoantibodi bertindak sebagai agonis parsial, dan pada konsentrasi rendah memunculkan respon hipoglikemia. Pada konsentrasi yang lebih tinggi secara kronis mengatur respon seluler terhadap insulin<sup>43</sup>.

#### **b. Aktivitas Fisik**

Seseorang yang kurang melakukan aktivitas fisik menyebabkan tubuh kurang menggunakan energi yang tersimpan di dalam tubuh. Oleh karena itu, jika asupan energi berlebihan tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik yang sesuai maka secara berkelanjutan dapat mengakibatkan obesitas. Seseorang yang tergolong obesitas abdominal mengalami peningkatan transport asam lemak bebas ke hati, inflamasi dan berkurangnya sintesis glikogen yang dapat meningkatkan resistensi insulin<sup>44</sup>.

Aktivitas fisik memiliki efek pada sensitivitas insulin pada subyek sehat dan juga pada pasien dengan kelainan metabolik. Pengaruh kebiasaan olahraga pada sensitivitas insulin dalam metabolisme lipid melalui peningkatan transportasi glukosa dan metabolisme glukosa termasuk regulasi output glukosa hepatic<sup>45</sup>.

Aktivitas fisik juga dapat meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel-sel otot, dengan mengatur ekspresi GLUT 4. Selain itu, aktivitas fisik secara teratur mengurangi massa lemak dan menggantikannya dengan massa otot, sehingga terdapat peningkatan massa otot untuk penyerapan glukosa<sup>46</sup>. Selain itu, obesitas merangsang produksi sitokin inflamasi yang mengakibatkan resistensi insulin. Menurunkan berat badan dengan menambah aktivitas fisik dapat menjadi mekanisme untuk meningkatkan sensitivitas insulin. Peningkatan perfusi darah otot selama aktivitas fisik juga dapat mempengaruhi sensitivitas insulin<sup>47</sup>.

### **c. Asupan Serat, Gula, dan Lemak**

Pola makan atau pola konsumsi pangan merupakan susunan jenis dan jumlah pangan yang dikonsumsi seseorang atau kelompok orang pada waktu tertentu yang dapat memberikan gambaran mengenai macam dan jumlah bahan makanan yang dimakan tiap hari oleh suatu orang dan merupakan ciri khas untuk suatu kelompok masyarakat tertentu. Kebiasaan makan juga berhubungan dengan status gizi seseorang.

Pola makan yang seimbang, yaitu sesuai dengan kebutuhan disertai pemilihan bahan makanan yang tepat akan menghasilkan status gizi yang baik. Asupan makanan yang melebihi kebutuhan tubuh akan menyebabkan kelebihan berat badan dan penyakit lain yang disebabkan oleh kelebihan zat gizi. Sebaliknya, asupan makanan kurang dari yang dibutuhkan akan menyebabkan tubuh menjadi kurus dan rentan terhadap penyakit.

Asupan tinggi serat pangan telah banyak direkomendasikan oleh berbagai asosiasi diabetes dan ahli gizi. Hal ini dikarenakan sifat pengental dan pembentuk gel dari serat pangan larut air menghambat penyerapan makronutrien, mengurangi respon glukosa postprandial, dan memberikan

pengaruh positif terhadap profil lemak darah seperti meningkatkan HDL, menurunkan trigliserida, LDL, dan kolesterol total<sup>48,49</sup>. Konsumsi serat pangan berkontribusi terhadap sejumlah efek metabolik yang tak terduga dari perubahan berat badan, yang meliputi peningkatan sensitivitas insulin, modulasi sekresi hormon usus tertentu, dan efek pada berbagai penanda metabolik dan inflamasi yang berkaitan dengan sindrom metabolik<sup>50</sup>. Serat larut dengan viskositas tinggi menjadi zat gelatin di dalam pencernaan dan memperlambat pengosongan lambung, pencernaan makanan dan penyerapan sehingga usus halus akan secara bertahap melakukan penyerapan glukosa dan mengalirkan ke darah sehingga insulin lebih mudah untuk bekerja<sup>48</sup>. Efek protektif serat terhadap penyakit DM tipe 2 yang lain adalah meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas dan menurunkan resistensi insulin<sup>49</sup>. Terdapat kenaikan sensitivitas insulin sebesar 13% setelah diintervensi dengan asupan serat pangan dan setelah tiga bulan dilakukan intervensi terdapat kenaikan sensitivitas insulin sebesar 20% hingga 68%<sup>51</sup>. Menambah konsumsi serat sebanyak 1 gram juga dapat menurunkan 0,026 resistensi insulin<sup>48</sup>.

Selain serat, fruktosa juga dapat mempengaruhi resistensi insulin<sup>52</sup>. Konsumsi fruktosa berlebih dapat menyebabkan terjadinya hipertriasilgliserolemia. Hipertriasilgliserolimia erat kaitannya dengan resistensi insulin. Konsumsi fruktosa menyebabkan peningkatan berat badan sebagai akibat dari penurunan sekresi insulin dan menurunnya produksi leptin, dan peningkatan sirkulasi asam lemak jenuh. Peningkatan konsentrasi asam lemak jenuh dapat mengurangi sensitivitas insulin dengan meningkatkan kadar lemak intramioselular. Peningkatan transportasi asam lemak jenuh terutama dari jaringan adiposa abdominal, juga bisa menyebabkan metabolisme karbohidrat terganggu, karena konsentrasi tinggi asam lemak jenuh meningkatkan produksi glukosa hepatic. Selain itu, dari waktu ke waktu, peningkatan konsentrasi asam lemak jenuh dapat merusak fungsi sel  $\beta$  pankreas<sup>53</sup>. Konsumsi fruktosa berlebih juga memicu sekresi hexosamine yang berfungsi untuk mengatur jalur glukosa dan rasa kenyang. Apabila hexosamine berlebih maka glutamin: amidotransferase fruktosa-6-



fosfat, yang merupakan enzim regulator utama dalam sintesis hexosamine juga akan berlebih yang mengakibatkan hati memproduksi asam lemak berlebih, otot rangka menjadi resisten insulin, dan hiperinsulinemia<sup>54</sup>.

Konsumsi daging merah dan olah daging yang telah diproses juga memiliki hubungan positif dengan resistensi insulin. Kenaikan jumlah konsumsi daging merah diikuti dengan kenaikan resistensi insulin<sup>55</sup>. Besi heme yang banyak terkandung di dalam daging merah mendorong terjadinya stress oksidatif dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit DM Tipe II<sup>56</sup>. Hasil olahan daging juga banyak mengandung nitrat dan nitrit yang dapat berubah menjadi nitrosamin yang dapat meningkatkan risiko diabetes. Pada daging merah juga banyak mengandung lemak jenuh yang dapat meningkatkan inflamasi yang berpengaruh terhadap resistensi insulin<sup>55</sup>.

Asupan lemak berlebih mengurangi kemampuan insulin untuk menekan produksi glukosa endogen dan mengubah hubungan antara pembuangan glukosa oksidatif dan glukosa nonoksidatif<sup>57</sup>. Profil asam lemak dalam membran sel juga bisa mempengaruhi tindakan insulin melalui beberapa mekanisme potensial, termasuk mengubah kemampuan daya ikat atau afinitas reseptor insulin, dan dengan mempengaruhi permeabilitas ion dan persinyalan sel<sup>58</sup>. Selain itu tingginya kandungan lemak pada daging merah juga dapat meningkatkan berat badan dan risiko obesitas. Obesitas sendiri merupakan faktor risiko utama terjadinya resistensi insulin<sup>55</sup>.

#### **d. Obesitas**

Penderita obesitas mengalami gangguan pada kemampuan insulin untuk menghambat produksi glukosa dari hati dan penyerapan glukosa ke dalam lemak dan otot<sup>59</sup>. Penderita obesitas mengalami beberapa perubahan yang mengakibatkan pada peradangan kronis, seperti stres pada retikulum endoplasma, pengurangan adiponektin, elevasi leptin, kematian sel adiposit, infiltrasi makrofag dan lipolisis yang diakibatkan oleh hipoksia jaringan adiposa<sup>60</sup>. Hipoksia dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi ekspresi sitokin proinflamasi lemak. Inflamasi menghambat aktivitas insulin di adiposit dan hepatosit melalui beberapa mekanisme diantaranya dengan

menghambat IRS-1 dan reseptor insulin dalam jalur sinyal insulin. Selanjutnya penghambatan fungsi PPAR  $\gamma$ . PPAR  $\gamma$  adalah reseptor inti sel yang mendorong sintesis lipid dan penyimpanan lemak dalam sel. Aktivasinya tergantung pada ligan, yang meliputi asam lemak rantai panjang dan thiazolidinedione (TZD). Ligan menginduksi ekspresi enzim atau protein dalam lipogenesis atau penyimpanan melalui aktivasi transkripsi. Pengurangan aktivitas PPAR  $\gamma$  menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, peningkatan asam lemak bebas dalam plasma melalui stimulasi dari lipolisis dan memblokir sintesis trigliserida.

Sel  $\beta$  dalam pankreas adalah satu-satunya tempat untuk memproduksi insulin di dalam tubuh. Pada penderita obesitas, fungsi sel  $\beta$  ditingkatkan dan jumlah sel meningkat di pulau pankreas selama terdapat peningkatan berat badan. Perubahan ini terkait dengan stimulasi sel  $\beta$  oleh asam lemak atau glukosa. Resistensi leptin dalam sel  $\beta$  dapat menyebabkan produksi insulin berlebih karena leptin menghambat produksi insulin dalam sel  $\beta$ .

Penderita obesitas mengalami gangguan konsentrasi serum dan regulasi adipokin dan sitokin seperti resistin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6 dan interleukin lainnya yang diproduksi oleh lemak abdominal. Adiponektin mempunyai hubungan positif dengan sensitifitas insulin. Namun, pada penderita obesitas sekresi adiponektin menurun sehingga diikuti dengan menurunnya sensitifitas insulin<sup>61</sup>.

TNF- $\alpha$  adalah adipokine pertama yang disekresi oleh adiposit dan makrofag yang terletak di dalam jaringan adiposa dan kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada penderita obesitas. Ketika adiposit mensekresi TNF- $\alpha$ , persinyalan insulin telah rusak, terutama karena perubahan dalam transkripsi molekul sinyal insulin, khususnya reseptor insulin, IRS-1 dan GLUT-4. TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan resistensi insulin di adiposit, hepatosit, dan otot rangka<sup>61</sup>. Selain TNF- $\alpha$  sekresi yang meningkat saat obesitas oleh adiposit dan makrofag adalah IL-6. Kadar IL-6 yang meningkat, menyebabkan perlambatan sinyal insulin pada sel adiposa dan hepatosit yang berimbas pada resistensi insulin<sup>61</sup>.

#### **e. Dislipidemia**

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (>240mg/dL), kolesterol LDL(>160 mg/dL), kenaikan kadar trigliserida (>200 mg/dL) serta penurunan kadar HDL (<40 mg/dL).

Kadar lipoprotein, terutama kolesterol LDL, meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Dalam keadaan normal, pria memiliki kadar yang lebih tinggi, tetapi setelah menopause kadarnya pada wanita mulai meningkat. Faktor lain yang menyebabkan tingginya kadar lemak tertentu (misalnya VLDL dan LDL) adalah:

1. Riwayat keluarga dengan dislipidemia
2. Obesitas
3. Diet kaya lemak
4. Kurang melakukan olahraga
5. Penggunaan alkohol
6. Merokok
7. Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik
8. Kelenjar tiroid yang kurang aktif

Trigliserida mempunyai hubungan negatif dengan keadaan resistensi insulin sebaliknya kolesterol HDL mempunyai hubungan positif dengan resistensi insulin. Kadar plasma trigliserida yang tinggi mempengaruhi tahap awal pembentukan insulin dan reseptor insulin. Kadar trigliserida tinggi dan kolesterol HDL rendah akan menyebabkan peradangan dan dapat merangsang sitokin untuk keluar sehingga dapat mengakibatkan terjadinya resistensi insulin<sup>62</sup>. Ketika resistensi insulin terjadi, satu atau lebih dari parameter ini akan meningkat dalam darah. Insulin merangsang penyerapan asam lemak bebas oleh hati dan jaringan adiposa, dan konversi asam lemak bebas ke trigliserida. Insulin juga menyebabkan penyerapan trigliserida protein lipid oleh adiposit. Ketika jaringan adiposa kehilangan respon insulin, kadar asam lemak bebas dan trigliserida akan meningkat dalam darah<sup>60</sup>.

Hiperinsulinemia juga mendorong hati untuk mensintesis VLDL dan menyebabkan meningkatnya kadar trigliserida dan kolesterol LDL. Selain itu, resistensi insulin pada LPL di jaringan perifer juga mengakibatkan meningkatnya kadar trigliserida dan kolesterol LDL, dan menghambat sintesis kolesterol HDL<sup>63</sup>.

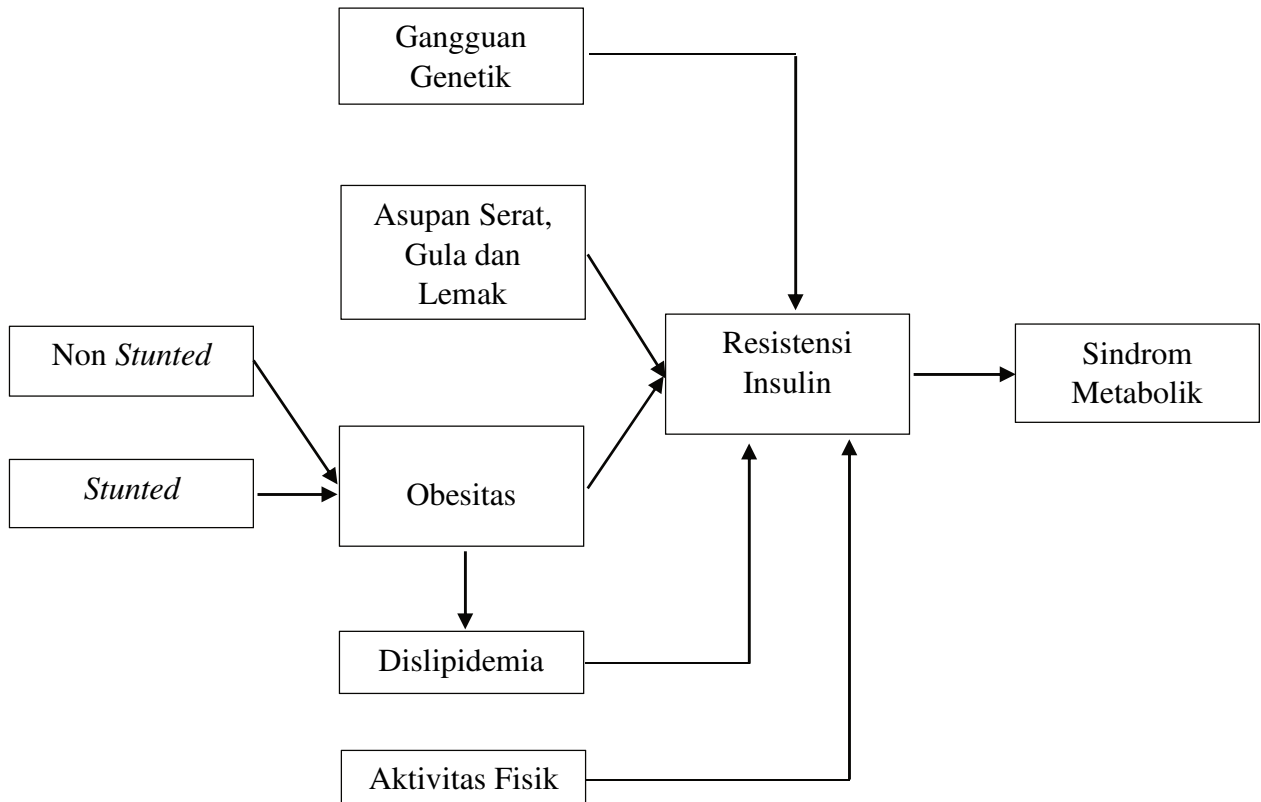
#### **2.1.4 Resistensi Insulin dan Risiko Sindrom Metabolik**

Resistensi insulin mempunyai hubungan erat dengan terjadinya sindrom metabolik. Resistensi insulin menjadi dasar penyebab sindrom metabolik dan memicu munculnya gejala-gejala yang lain<sup>64</sup>. Resistensi insulin dijumpai pada sebagian besar pasien dengan sindrom metabolik.

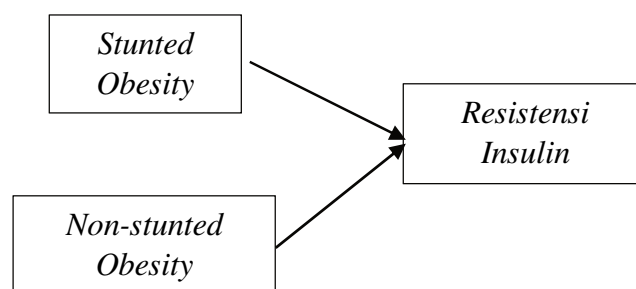
Resistensi insulin umumnya naik dengan meningkatnya massa lemak di dalam tubuh. Kebanyakan orang obesitas dengan IMT >30 kg/m<sup>2</sup> mengalami hiperinsulinemia postprandial dan sensitivitas insulin yang relatif rendah<sup>16</sup>. Tetapi variasi dalam sensitivitas insulin juga dialami oleh orang dengan IMT 25 kg/m<sup>2</sup> hingga 29.9 kg/m<sup>2</sup> yang menunjukkan keadaan resistensi insulin. Dalam beberapa populasi seperti di Asia Selatan resistensi insulin terjadi umumnya bahkan dengan IMT <25 kg/m<sup>2</sup> sehingga menyebabkan tingginya prevalensi DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular semenjak dini<sup>14</sup>.

Ketika resistensi insulin di otot sudah tinggi maka kadar plasma NEFA juga akan tinggi, beberapa kelebihan NEFA akan dialihkan ke hati, yang menyebabkan perlemakan hati dan dislipidemia aterogenik. Hiperinsulinemia dapat meningkatkan output VLDL dan meningkatkan trigliserida. Resistensi insulin pada otot menyebabkan intoleransi glukosa, yang dapat diperburuk oleh peningkatan glukoneogenesis hati yang telah terjadi resistensi insulin juga. Akhirnya, resistensi insulin dapat meningkatkan tekanan darah dengan berbagai mekanisme<sup>14</sup>. Maka seseorang yang telah menderita resistensi insulin bahkan sejak dini mempunyai risiko untuk terkena sindrom metabolik di kemudian hari.

## 2.2 Kerangka Teori



## 2.3 Kerangka Konsep



## 2.4 Hipotesis

Ada perbedaan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* dan remaja *non-stunted obesity* di SMA Kota Semarang

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Ruang Lingkup Penelitian**

##### **3.1.1 Ruang Lingkup Keilmuan**

Penelitian ini termasuk lingkup penelitian gizi masyarakat.

##### **3.1.2 Ruang Lingkup Waktu**

Penelitian akan dilakukan selama bulan Juli hingga Agustus 2016 dan waktu penelitian dibagi menjadi empat tahap, yaitu tahap pembuatan proposal, pengambilan data, analisis data, dan penyusunan KTI. Waktu pelaksanaan masing-masing tahap adalah sebagai berikut:

1. Pembuatan proposal : Maret – Juni 2016
2. Pengambilan data : Juli – Agustus 2016
3. Analisis data : Agustus
4. Penyusunan KTI : September – November 2016

##### **3.1.3 Ruang Lingkup Tempat**

Penelitian akan dilakukan di empat SMA di Kota Semarang, dengan kategori wilayah urban dan sub-urban. Wilayah urban meliputi SMAN 1 Semarang dan SMA Dian Kartika. Wilayah sub-urban meliputi SMAN 12 Semarang dan MA NU Nurul Huda Tugu.

#### **3.2 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional study* dengan sampel remaja 15-18 tahun bersifat retrospektif dimana peneliti melakukan pengukuran terhadap indikator tinggi badan, lingkar pinggang, dan resistensi insulin sebanyak satu kali pengukuran.

### 3.3 Subjek Penelitian

#### 3.3.1 Populasi

##### 3.3.1.1 Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh remaja di SMAN 1 Semarang, SMA Dian Kartika, SMAN 12 Semarang, dan MA NU Nurul Huda Tugu.

##### 3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah remaja berusia 15-18 tahun di SMAN 1 Semarang, SMA Dian Kartika, SMAN 12 Semarang, dan MA NU Nurul Huda Tugu pada waktu pengambilan data.

#### 3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah siswa remaja obesitas berusia 15-18 tahun dengan latar belakang *stunted* dan *non-stunted*. Seluruh sampel di SMAN 1 Semarang, SMA Dian Kartika, SMAN 12 Semarang, dan MA NU Nurul Huda Tugu didapat dengan melihat menggunakan kriteria inklusi yang telah ditentukan.

##### 3.3.2.1 Besar Sampel

Besar sampel minimal yang diperlukan pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus analitik numerik tidak berpasangan<sup>65</sup>. Adapun estimasi besar sampel sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$
$$(Sg^2) = \frac{\{S_1^2x(n_1 - 1) + S_2^2x(n_2 - 1)\}}{n_1 + n_2 - 2}$$

Keterangan :

$Z\alpha$  : deviat baku normal untuk  $\alpha$  (1,96 untuk tingkat kepercayaan 95%)

$Z_{\beta}$  : deviat baku normal untuk  $\beta$  (0,842 untuk power sebesar 80%)

S : simpang baku dari selisih nilai antar kelompok

$X_1 - X_2$ : selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(1,96 + 0,84)24,9}{20,7} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 23$$

Untuk menghindari sampel yang *drop out* maka perlu dilakukan koreksi terhadap besar sampel yang dihitung dengan menambahkan sejumlah sampel agar sampel tetap terpenuhi dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} n_1 = n_2 &= 23 \times \frac{1}{10} \\ &= 23 + 2.3 = 26 \end{aligned}$$

Berdasarkan hasil perhitungan maka besar didapatkan besar sampel untuk masing-masing kelompok berjumlah 26 orang, sehingga total sampel yang diperlukan sebanyak 52 orang.

### 3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel

Dari 41 SMA di wilayah urban dan sub-urban Kota Semarang, dipilih dengan cara *cluster random sampling*, yaitu pengambilan sampel berdasarkan wilayah dan didapatkan masing – masing 2 sekolah baik di wilayah urban dan sub-urban Semarang. Untuk menentukan sekolah yang akan digunakan sebagai sampel, digunakan *simple random sampling*, yaitu pengambilan sampel anggota populasi dilakukan secara acak tanpa memperhatikan strata yang ada dalam populasi itu dan didapatkan SMAN 1 Semarang, SMA Dian Kartika, SMAN 12 Semarang, dan MA NU Nurul Huda Tugu.



### 3.3.2.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi :
  - a. Remaja usia 15-18 tahun yang mengalami obesitas dengan indikator lingkar pinggang laki-laki >90 cm dan perempuan >80 cm,
  - b. Termasuk dalam golongan *stunted* dengan *z-score* TB/U < -2 SD atau termasuk dalam golongan *non-stunted* dengan *z-score* TB/U  $\geq$  -2 SD,
  - c. Bersedia menjadi subyek penelitian dengan mengisi *inform consent*,
  - d. Tidak mengonsumsi suplemen dan/atau obat-obatan anti diabetes,
  - e. Tidak menderita atau memiliki riwayat penyakit diabetes,
  - f. Dapat berkomunikasi dengan baik.
2. Kriteria Eksklusi
  - a. Tidak mengikuti rangkaian penelitian dari awal hingga akhir karena sakit, mengundurkan diri, pindah sekolah, dan meninggal.

### 3.4 Variabel Penelitian

Variabel *independent* (bebas) : *Stunted obesity*

Variabel *dependent* (terikat) : Resistensi insulin

### 3.5 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Satuan	Skala
1.	<i>Stunted obesity</i>	<i>Stunted obesity</i> merupakan keadaan status gizi seseorang yang tergolong obesitas yang didahului oleh keadaan <i>stunted</i> . <i>Stunted obesity</i> didapatkan berdasarkan status gizi dengan perhitungan <i>z-score</i> TB/U < -2 SD dan lingkar pinggang pria >90 cm dan perempuan >80 cm	<i>Stunted obesity</i> <i>Non-stunted obesity</i>	Nominal

---

	<p><i>Non-stunted obesity</i> merupakan keadaan status gizi seseorang yang tergolong obesitas tetapi tidak didahului oleh keadaan <i>stunted</i>. <i>Non-stunted obesity</i> didapatkan berdasarkan status gizi dengan perhitungan <i>z-score</i> TB/U &gt;-2 SD dan lingkar pinggang pria &gt;90 cm dan perempuan &gt;80 cm.</p>		
2.	<p>Resistensi insulin adalah gangguan respon biologis terhadap insulin dengan akibat kebutuhan insulin tubuh meningkat sehingga terjadi hiperinsulinemia untuk mempertahankan kadar glukosa plasma agar dalam keadaan normal. Kadar resistensi insulin didapatkan berdasarkan hasil perhitungan HOMA-IR dengan rumus</p> $\frac{\text{Insulin puasa } \left(\frac{mU}{L}\right) \times \text{Glukosa puasa } \left(\frac{mmol}{L}\right)}{22,5}$ <p>Pengukuran kadar insulin puasa dilakukan dengan metode <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA). Pengukuran kadar gula darah puasa dilakukan dengan metode <i>auto analyzer</i>.</p>	Skor	Rasio

---

### 3.6 Prosedur Penelitian

#### 1. Skrining Remaja Usia 15-18 Tahun

Skrining siswa dilakukan di empat SMA di wilayah urban dan sub-urban yaitu SMAN 1 Semarang, SMA Dian Kartika, SMAN 12 Semarang, dan MA NU Nurul Huda yang diperoleh dengan cara pengambilan sampel *cluster random sampling*. Skrining yang dilakukan yaitu pengukuran tinggi badan dan lingkar pinggang untuk mencari siswa yang tergolong *stunted obesity* dan *non-stunted obesity*.

#### 2. Pengecekan Kriteria Inklusi

Pengecekan kriteria inklusi dilakukan menggunakan formulir penyaringan dan formulir *informed consent*.

### 3. Pengecekan Kadar Resistensi Insulin

Waktu pengambilan darah dimulai dari pukul 07.00 hingga 09.00 WIB. Darah diambil 6 cc dari pembuluh vena setelah melakukan puasa minimal 10 jam, dalam hal ini hanya minum air putih yang diperbolehkan. Kemudian 3 cc darah dibawa ke laboratorium GAKI Undip untuk diperiksa kadar insulin puasa dan 3 cc dibawa ke laboratorium Saranamedika untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa.

### 4. Analisis Data

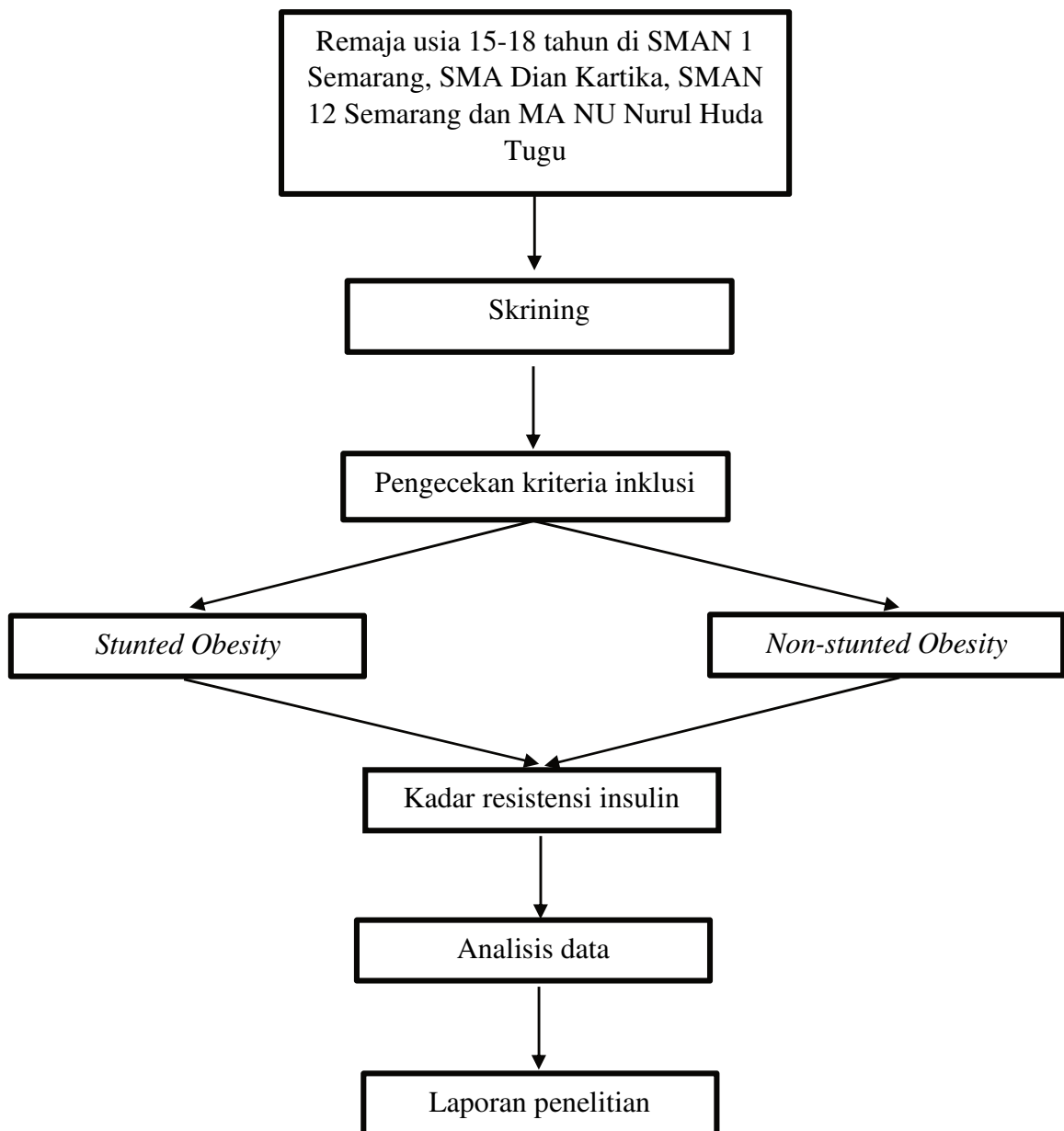
Data yang telah terkumpul akan dianalisis menggunakan program analisis data statistik secara univariat untuk melihat kenormalitasan data dan bivariat untuk melihat perbedaan kadar resistensi insulin pada kedua kelompok.

#### **3.6.1 Instrumen Penelitian**

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah

1. Formulir penyaringan subjek penelitian meliputi nama, jenis kelamin, tempat dan tanggal lahir, usia, alamat, dan nomor telepon.
2. Formulir *inform consent*.
3. Formulir antropometri subjek.
4. *Microtoise* dengan ketelitian 0,1 cm.
5. Pita ukur metline dengan ukuran maksimal 150 cm.
6. Software analisis data statistik
7. Software WHO Anthroplus

### 3.7 Alur Penelitian



### 3.8 Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan selama penelitian terdiri dari data sekunder dan data primer.

#### 3.8.1 Data Primer

Data primer yang dikumpulkan yaitu identitas sampel, data antropometri meliputi tinggi badan, berat badan dan lingkar pinggang

serta kadar resistensi insulin . Pengumpulan data yang dilakukan adalah sebagai berikut :

a. Identitas sampel

Meliputi data nama, usia, tanggal lahir, jenis kelamin, alamat tempat tinggal, nomor telepon, nama orang tua dan riwayat penyakit yang diperoleh melalui wawancara yang dicatat pada kuesioner data umum sampel

b. Antropometri

Meliputi tinggi badan, berat badan, dan lingkar pinggang. Pengukuran tinggi badan menggunakan *microtoise* dengan tingkat ketelitian 0,1 cm dan pengukuran lingkar pinggang menggunakan *metline* dengan ukuran maksimal 150 cm.

c. Resistensi insulin

Data resistensi insulin diperoleh dari perhitungan kadar insulin puasa dan kadar glukosa darah puasa dengan rumus sebagai berikut<sup>11</sup>:

$$HOMA - IR = \frac{Insulin\ puasa \left(\frac{mU}{mL}\right) \times Glukosa\ puasa \left(\frac{mmol}{L}\right)}{22,5}$$

Darah diambil 6 cc dari pembuluh vena setelah melakukan puasa minimal 10 jam kemudian 3 cc darah dibawa ke laboratorium GAKI Undip untuk diperiksa kadar insulin puasa dan 3 cc dibawa ke laboratotium Sanamedika untuk diperiksa kadar glukosa darah puasa.

### 3.8.2 Data Sekunder

Data sekunder yang dikumpulkan terdiri dari gambaran umum lokasi penelitian meliputi data data sekolah, data kepadatan penduduk, dan kecamatan yang diperoleh dari *website* Badan Pusat Statistik Kota Semarang, Dinas Pendidikan Kota Semarang dan Dinas Kesehatan Kota Semarang.

### 3.9 Analisis Data

Data yang telah terkumpul dilakukan *editing, processing, cleaning*, dan dimasukkan ke dalam file komputer dan dimasukkan ke dalam software

analisis data. Kemudian dilakukan pengolahan dan analisis data menggunakan komputer dengan teknik analisis bivariat dan univariat.

### **3.9.1 Analisis Univariat**

Analisis univariat digunakan untuk memperoleh besar mean, standar deviasi dan uji normalitas data resistensi insulin. Data akan diuji menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*.

### **3.9.2 Analisis Bivariat**

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat dan membuktikan adanya perbedaan antara variabel independen (*stunted obesity*) dan variabel dependen (resistensi insulin). Apabila data berdistribusi normal maka uji yang akan digunakan adalah uji *Independent t-test*. Namun, apabila data berdistribusi tidak normal maka akan digunakan uji *Mann-Whitney test*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. 306, (2013).
2. Santoso, B., Sulistiowati, E., Sekartuti & Lamid, A. *Kementerian Kesehatan RI, Pokok Pokok Hasil Riskesdas Provinsi Jawa Tengah 2013*. (Lembaga Penerbitan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013).
3. Fernald, L. C. & Neufeld, L. M. Overweight with concurrent stunting in very young children from rural Mexico: prevalence and associated factors. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61, 623–32 (2006).
4. Florêncio, T. T., Ferreira, H. S., Cavalcante, J. C., Luciano, S. M. & Sawaya, A. L. Food consumed does not account for the higher prevalence of obesity among stunted adults in a very-low-income population in the Northeast of Brazil (Maceió, Alagoas). *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, 1437–1446 (2003).
5. D.J.P. Barker, C. O. INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES. *Lancet* 327, No. 8, 1077–1081 (1986).
6. Kimani-Murage, E. W. *et al.* The prevalence of stunting, overweight and obesity, and metabolic disease risk in rural South African children. *BMC Public Health* 10, 158 (2010).
7. Hoffman, D. J., Sawaya, A. L., Verreschi, I., Tucker, K. L. & Roberts, S. B. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 702–707 (2000).
8. Kruger, H. S. PEDIATRIC HIGHLIGHT Association between stunting and overweight among 10 – 15-y-old children in the North West Province of South Africa: the THUSA BANA Study. 842–851 (2004). doi:10.1038/sj.ijo.0802586
9. Sawaya, A. L. Stunting and future risk of obesity : principal physiological mechanisms Baixa estatura nutricional e risco de obesidade futura :

- principais mecanismos fisiológicos. 19, 21–28
10. Santos, C. D. D. L., Clemente, A. P. G., Martins, V. J. B., Albuquerque, M. P. & Sawaya, A. L. Adolescents with mild stunting show alterations in glucose and insulin metabolism. *J. Nutr. Metab.* 2010, (2010).
  11. Martins, P. A. & Sawaya, A. L. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. 996–1001 (2006). doi:10.1079/BJN20061754
  12. Klein, S. The case of visceral fat: Argument for the defense. *J. Clin. Invest.* 113, 1530–1532 (2004).
  13. Frayn, K. N. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br. J. Nutr.* 83 Suppl 1, S71–S77 (2000).
  14. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C. & Lenfant, C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 109, 433–438 (2004).
  15. Baranova, A., Tran, T. P., Bireddinc, A. & Younossi, Z. M. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. 801–814 (2011). doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04579.x
  16. Abbasi, F., Brown, B. W., Lamendola, C., McLaughlin, T. & Reaven, G. M. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 937–943 (2002).
  17. F.r. Alves, J., P.a. Britto, R., S. Ferreira, H., L. Sawaya, A. & M.m.t. Florêncio, T. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: Consequences of metabolic programming? *J. Pediatr. (Rio. J)*. 90, 356–362 (2014).
  18. Kruger, H. S. & Ph, D. Stunted girls have greater subcutaneous fat deposits : what type of intervention can improve the health of stunted children ? 21, 1153–1155 (2005).
  19. Hoffman, D. J. *et al.* Body fat distribution in stunted compared with normal-height children from the shantytowns of São Paulo , Brazil. 23, 640–646



- (2007).
20. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome Importance of a single subunit for G-protein activation within a heterodimeric receptor. *13*, 2760 (2002).
  21. Lumey, L. H., Stein, A. D., Kahn, H. S. & Romijn, J. A. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: The Dutch Hunger Winter Families Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1737–1743 (2009).
  22. Ibrahim, S. A., Samy, M. A., Saleh, A. O. L., Ahmed, G. S. & Matter, M. K. Obesity among Egyptian adults with short stature. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* 5, 93–100 (2010).
  23. G.S., A. *et al.* Oxidative stress status in nutritionally stunted children. *Egypt. Pediatr. Assoc. Gaz.* 62, 28–33 (2014).
  24. Kruger, H. S., Pretorius, R. & Schutte, A. E. Stunting, adiposity, and low-grade inflammation in African adolescents from a township high school. *Nutrition* 26, 90–99 (2010).
  25. Prendergast, A. J. *et al.* Stunting is characterized by chronic inflammation in zimbabwean infants. *PLoS One* 9, (2014).
  26. Wallerius, Rosmond R, Ljung T, Holm G, B. P. Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: a preliminary report. *J Endocrinol Invest* 26(7):616-, (2003).
  27. Pedersen, Jønler M, R. B. Characterization of regional and gender differences in glucocorticoid receptors and lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 78(6):1354, (1994).
  28. Nielsen, S., Guo, Z., Johnson, C. M., Hensrud, D. D. & Jensen, M. D. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J. Clin. Invest.* 113, 1582–1588 (2004).
  29. Harrison, S. *HARRISON'S Endocrinology*. (McGraw-Hill Education).
  30. Wilcox, G. Insulin and insulin resistance. *Clin. Biochem. Rev.* 26, 19–39 (2005).
  31. Huang, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis.*

- Model. Mech.* 2, 231–237 (2009).
32. Hardy, O. T., Czech, M. P. & Corvera, S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 19, 81–7 (2012).
  33. Kovalik, J. P. *et al.* Metabolic remodeling of human skeletal myocytes by cocultured adipocytes depends on the lipolytic state of the system. *Diabetes* 60, 1882–1893 (2011).
  34. Kubota, T. *et al.* Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab.* 13, 294–307 (2011).
  35. Toledo, F. G. S. Mitochondrial involvement in skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 63, 59–61 (2014).
  36. Leonetti, F. *et al.* Insulin sensitivity assessment in uncomplicated obese women: Comparison of indices from fasting and oral glucose load with euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 14, 366–372 (2004).
  37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, T. R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7):412-, (1985).
  38. Yin, J. *et al.* Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment ( HOMA ) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. 1–9 (2013).
  39. Izabel, M. *et al.* ARTICLE IN PRESS Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents : systematic review. *Rev. Paul. Pediatr. (English Ed.* (2016). doi:10.1016/j.rppede.2016.01.004
  40. Singh, Y., Garg, M. K., Tandon, N. & Marwaha, R. K. Urban Indian Adolescents. 5, 245–251 (2013).
  41. Musso, C. *et al.* Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective.

- Medicine (Baltimore)*. 83, 209–22 (2004).
42. Young, J. *et al.* Lamin A Mutation. 54, (2005).
  43. Malek, R. *et al.* Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 3641–3647 (2010).
  44. García-Hermoso, Antonio, V. M.-V., □, Jose I. Recio-Rodriguez, Ana Díez-Fernández, Manuel A. Gómez-Marcos, L. G.-O. & Group, for the E. Abdominal obesity as a mediator of the influence of physical activity on insulin resistance in Spanish adults. *Elsevier* 59–64, (2015).
  45. Balkau, B., Mhamdi, L., Oppert, J. & Nolan, J. Physical activity and insulin sensitivity the RISC study. *Diabetes* 57, 2613–2618 (2008).
  46. Kwak, H.-B. Exercise and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Integr. Med. Res.* 2, 131–138 (2013).
  47. Esteghamati, A. *et al.* Association between physical activity and insulin resistance in Iranian adults: National Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007). *Prev. Med. (Baltim)*. 49, 402–406 (2009).
  48. Breneman, C. B. & Tucker, L. Dietary fibre consumption and insulin resistance - the role of body fat and physical activity. *Br. J. Nutr.* 110, 375–83 (2013).
  49. Ochuko L. Erukainure, Osaretin A.T. Ebuehi, Folasade O. Adeboyejo, Ebele N. Okafor, Aliyu Muhammad, G. N. E. Fiber-enriched biscuit enhances insulin secretion, modulates b-cell function, improves insulin sensitivity, and attenuates hyperlipidemia in diabetic rats. *Pharma Nutr.* 58–64, (2013).
  50. Weickert, M. O. & Pfeiffer, A. F. H. Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes 1. 439–442 (2008).
  51. Ofl, C. H. Cereal Fiber Improves Whole-Body Insulin. 29, (2006).
  52. Lin, W.-T. *et al.* Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and Pediatric Insulin Resistance. *J. Pediatr.* 171:90-6, (2016).
  53. Elliott, S. S., Keim, N. L., Stern, J. S., Teff, K. & Havel, P. J. Special Article Fructose , weight gain , and the insulin resistance syndrome 1 – 3. (2002).

54. Basciano, H., Federico, L. & Adeli, K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2, 5 (2005).
55. Tucker, L. A., LeCheminant, J. D. & Bailey, B. W. Meat Intake and Insulin Resistance in Women without Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Res.* 2015, 174742 (2015).
56. Rajpathak, S. N. *et al.* The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 671–81 (2009).
57. Bisschop, P. H. *et al.* Dietary fat content alters insulin-mediated glucose metabolism in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 554–9 (2001).
58. G. Riccardia, R. G. & Rivellese, A. A. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin. Nutr.* 23, 447–45, (2004).
59. Qatanani, M. & Mitchell, A. Mechanism of Obesity Associated Insulin Resistance: Many Choices on the Menu. *Genes Dev.* 21, 1443– 1455 (2007).
60. Ye, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity Jianping. *Front Med* 7, 14–24 (2013).
61. Tewari, N., Awad, S., Macdonald, I. a & Lobo, D. N. Obesity-related insulin resistance: implications for the surgical patient. *Int. J. Obes.* 39, 1575–1588 (2015).
62. Al-mahmood, A. K., Afrin, S. F. & Hoque, N. Dyslipidemia in Insulin Resistance : Cause or Effect.
63. Resistance, I. AHA Scientific Statement. 1448–1453 (2003). doi:10.1161/01.CIR.0000060923.07573.F2
64. Christian K.Roberts, Andrea L.Hevener, and R. J. B. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* 3, 1–58 (2014).
65. Dahlan, M. S. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan : Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.* (Salemba Medika, 2011).

JUDUL PENELITIAN : Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity*  
Usia 15-18 Tahun di SMA Kota Semarang

INSTANSI PELAKSANA : Mahasiswa Program Studi S1 Ilmu Gizi

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

---

**PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN**

**(INFORMED CONSENT)**

Saudara/i Yth...

Perkenalkan nama saya Ismi Safitri Nuraini, saya mahasiswi Program Studi S1 Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Undip. Guna mendapatkan gelar Sarjana Gizi, maka salah satu syarat yang ditetapkan kepada saya adalah menyusun sebuah tesis atau penelitian. Penelitian yang akan saya lakukan berjudul “Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 Tahun di SMA Kota Semarang”.

Tujuan umum penelitian ini adalah mendeskripsikan perbedaan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* dan remaja *non-stunted obesity*. Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah mendeskripsikan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity*, mendeskripsikan resistensi insulin pada remaja *non-stunted obesity*, dan menganalisis perbedaan resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* dan remaja *non-stunted obesity*.

Manfaat dari penelitian ini dapat memberi informasi tentang gambaran umum resistensi insulin pada remaja *stunted obesity* sehingga dapat menjadi acuan untuk mencegah meningkatnya kejadian.

Dalam penelitian ini saya akan melakukan pengambilan darah melalui pembuluh darah vena sebanyak 6cc sebanyak satu kali. Pengambilan darah dilakukan setelah saudara/i berpuasa selama minimal 10 jam (satu malam, mulai pukul 21.00 hingga 07.00 keesokan harinya), dalam hal ini hanya minum air putih yang diperbolehkan.

Penelitian yang saya lakukan ini bersifat sukarela dan tidak ada unsur paksaan. Partisipasi saudara/i dalam penelitian ini tidak akan digunakan untuk hal-hal yang bisa merugikan saudara/i dalam bentuk apapun. Data dan informasi yang saudara berikan dapat saya jamin kerahasiannya yaitu dengan tidak mencantumkan

identitas saudar/i sebagai subjek dan data tersebut hanya akan saya gunakan untuk kepentingan penelitian, pendidikan, dan ilmu pengetahuan. Maka dari itu, saudara /i tidak perlu takut atau ragu dalam memberikan jawaban yang sejujurnya. Artinya, semua jawaban yang diberikan saudara/i adalah benar dan jawaban yang diminta adalah sesuai dengan kenyataan.

Apabila ada informasi yang belum jelas, saudara/i bisa menghubungi saya, Ismi Safitri Nuraini, Program Studi S1 Ilmu Gizi, no. HP 085732936938 atau dosen pembimbing saya, Prof. dr. HM. Sulchan, M.Sc.,DANutr., Sp.GK. no. HP 0816655235 dan Fillah Fithra Dieny, S.Gz., M.Si. no. HP 085640204747. Demikian penjelasan dari saya. Terima kasih atas perhatian dan kerjasama saudara/i dalam penelitian ini.

---

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan

**SETUJU/ TIDAK SETUJU**

Untuk ikut sebagai responden/ sampel penelitian,

Semarang,.....2016

Saksi :.....

Nama terang :.....

Alamat :.....

Nama terang :.....

Alamat :.....

## KUESIONER PENYARINGAN

“Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 Tahun di SMA

Kota Semarang”

**Kotak pertama (Kode Daerah):**

- 1= Urban
- 2= Sub-urban

**Kotak kedua (Kode Sekolah):**

- 1= SMA Negeri 1 Semarang
- 2= SMA Dian Kartika
- 3= MA NU Nurul Huda
- 4= SMA Negeri 12 Semarang

**Kotak ketiga (Kode Tingkatan Kelas):**

- 10= kelas 1 SMA
- 11= kelas 2 SMA
- 12= kelas 3 SMA

**Kotak keempat (Kode Kelas):**

- 1-10 (sesuai masing-masing sekolah)

**Kotak kelima (Nomor Absen Responden)**

- 1-seterusnya

### Enumerator:

**A. Karakteristik Subjek**

Konsumsi obat

Ya    Tidak

- 1. Obat untuk pengobatan obesitas/ pelangsing, suplemen/ anti diabetes, obat anti hiperlipidemia, sebutkan
- 2. Obat untuk peninggi badan, sebutkan

**B. Riwayat Penyakit**

- a. Diabetes Mellitus
- b. Penyakit Infeksi: Pneumonia/ Demam Rematik/ Chron's Disease/ Ulceratif Colelithiasis/ Osteoarthritis/ Penyakit Neoplastik/ Penyakit infeksi lainnya

**C. Identitas Responden**

Nama :  
Jenis Kelamin : P / L  
TTL :  
Alamat :  
  
No. Telp :

**D. Pengukuran Antropometri**

TB :    ,  cm

BB :   ,  kg

**E. Pengukuran Lanjutan**

Lipi :   ,  cm

REVISI

**RESISTENSI INSULIN PADA REMAJA *STUNTED OBESITY*  
USIA 15-18 TAHUN DI KOTA SEMARANG**

**Artikel Penelitian**

disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan  
studi pada Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro



disusun oleh

**ISMI SAFITRI NURAINI**

22030113140086

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI  
DEPARTEMEN ILMU GIZI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2017**



## HALAMAN PENGESAHAN

Artikel penelitian dengan judul “Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 Tahun di SMA Kota Semarang” telah dipertahankan di hadapan reviewer dan telah direvisi.

Mahasiswa yang mengajukan

Nama : Ismi Safitri Nuraini  
NIM : 22030113140086  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Ilmu Gizi  
Universitas : Diponegoro Semarang  
Judul Artikel : Resistensi Insulin pada Remaja *Stunted Obesity* Usia 15-18 Tahun di SMA Kota Semarang

Semarang, 8 Maret 2017

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Prof. dr. HM. Sulchan, M.Sc.,DA.Nutr.,Sp.GK

NIP. 1949062019703001

Fillah Fithra Dieny, S.Gz.,M.Si

NIP. 198507272010122005

## RESISTENSI INSULIN PADA REMAJA *STUNTED OBESITY* USIA 15-18 TAHUN DI KOTA SEMARANG

Ismi Safitri Nuraini<sup>1</sup> Muhammad Sulchan<sup>1</sup> Fillah Fithra Dieny<sup>1</sup>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Stunted obesity* merupakan masalah gizi yang masih belum banyak mendapat perhatian walaupun terkait dengan berbagai penyakit degeneratif dan penyakit tidak menular lainnya. Remaja *stunted obesity* memiliki kadar glukosa, kadar insulin, resistensi insulin yang lebih tinggi, dan menurunnya fungsi sel- $\beta$  pankreas dari pada remaja *stunted non-obese*. Resistensi insulin merupakan salah satu kriteria klinis sindrom metabolik yang telah banyak muncul sejak usia remaja. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis perbedaan resistensi insulin antar kelompok *stunted obese* dan *non-stunted obese*.

**Metode:** Penelitian pada remaja usia 15 hingga 18 tahun di SMA Kota Semarang dengan persebaran wilayah dibagi menjadi dua wilayah yaitu urban dan suburban. Desain penelitian *cross sectional* dengan jumlah subjek 52 remaja menggunakan metode *consecutive sampling*. Nilai resistensi insulin didapatkan berdasarkan hasil perhitungan *homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR). Perbedaan nilai HOMA-IR dianalisis menggunakan uji Mann Whitney.

**Hasil:** Ditemukan kejadian resistensi insulin pada kedua kelompok sama besar yaitu 96,1%. Rerata nilai HOMA-IR pada remaja *stunted obesity* sebesar  $5,37 \pm 4,86$  dan *non-stunted obese* sebesar  $4,99 \pm 2,02$ , tetapi secara statistik tidak terbukti bermakna ( $p=0,22$ ).

**Kesimpulan:** Kedua kelompok mempunyai kecenderungan yang sama untuk mengalami resistensi insulin dengan  $p=0,22$ .

**Kata Kunci:** *stunted obese*, *non-stunted obese*, GDP, insulin puasa, resistensi insulin.

---

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

## INSULIN RESISTANCE AMONG 15-18 YEAR OLD ADOLESCENTS WITH STUNTED OBESITY IN SEMARANG

Ismi Safitri Nuraini<sup>1</sup> Muhammad Sulchan<sup>1</sup> Fillah Fithra Dieny<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Stunted obesity is a neglected nutritional problem, eventhough it is related to several degenerative and non-communicable diseases. Adolescents with stunted obesity has higher glucose and insulin level than adolescents with stunted non-obesity. They also tend to undergo insulin resistance and disfunction of pancreatic beta cell. Insulin resistance is included in clinical manifestation of metabolic syndrome in adolescents. The aim of this study is to analyze the different of insulin resistance between tunted obese and non-stuted obese adolescent.

**Methods:** This study was performed n adolescents aged 15 to 18 years in Semarang with the spread of the territory is divided into two areas, urban and suburban. This was a cross-sectional study of 52 adolescent subjects taken consecutively from those schools. Insulin resistance level was measured with homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR). The difference of HOMA-IR was analyzed by Mann Whitney test.

**Results:** Insulin resistance in both category has the same percentage (96,1%). Mean of HOMA-IR level in stunted obesity group ( $5,37\pm 4,86$ ) wwas higher than non-stunted obese ( $4,99\pm 2,02$ ), with  $p=0,22$ . There is subject in stunted obese group who has HOMA-IR level 19,66.

**Conclusions:** Both group has same trend of insulin resistance with  $p=0,22$ .

**Keywords:** stunted obese, non-stunted obese, fasting blood glucose, fasting blood insulin, insulin resistance.

---

<sup>1</sup>Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Indonesia saat ini berada dalam fenomena *double burden* masalah gizi remaja dengan jumlah populasi sepertiga penduduk. Menurut data Riskesdas 2013, pada remaja berusia 16-18 tahun terdapat 31,4% remaja pendek dengan 7,5% tergolong sangat pendek dan 23,9% pendek<sup>1</sup>. Sedangkan prevalensi remaja gemuk mencapai 7,3% yang terdiri dari 5,7% gemuk dan 1,6% obesitas. Prevalensi remaja gemuk mengalami peningkatan lebih dari lima kali lipat selama tiga tahun dari 1,4% pada tahun 2010 menjadi 7,3% pada tahun 2013<sup>1</sup>. Prevalensi remaja pendek Jawa Tengah sebesar 26,3% (4,9% sangat pendek dan 21,4% pendek) dan prevalensi remaja gemuk sebesar 7,1% (5,4% gemuk dan 1,7% obesitas), dan Kota Semarang memiliki prevalensi remaja obesitas sebanyak 3,3%, dua kali lipat dari pada prevalensi nasional<sup>2</sup>. Oleh karena itu, permasalahan gizi *stunted* dan obesitas pada remaja merupakan hal utama yang harus diperhatikan.

*Stunted obesity* merupakan masalah gizi yang masih belum banyak mendapat perhatian. *Stunted obesity* adalah keadaan gizi seseorang yang memiliki tubuh pendek dan obesitas. Beberapa penelitian tentang prevalensi *stunted obesity* telah dilakukan di berbagai negara. Tahun 2000, jumlah anak yang menderita *stunted obesity* di negara-negara Amerika Latin sebesar 13,7%<sup>3</sup>. Brazil pada tahun 2003 terdapat 22,6% penduduk *stunted* dan 30% diantara tergolong *overweight* dan obesitas<sup>4</sup>.

*Stunted obesity* erat kaitannya dengan berbagai penyakit terutama penyakit degeneratif dan penyakit tidak menular lainnya. Hal ini berkaitan dengan hipotesis yang dikemukakan oleh Barker yang menyatakan bahwa, “Penyakit kronis pada masa dewasa telah terprogram sejak dalam masa kandungan”<sup>5</sup>. Hal ini dapat terjadi karena anak *stunted* memiliki gangguan sistem endokrin yang menyebabkan kecepatan oksidasi lemak yang lebih rendah sehingga lemak yang tidak teroksidasi harus disimpan sebagai cadangan dan pada akhirnya akan menumpuk<sup>6</sup>. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di beberapa negara seperti Afrika Selatan dan Brazil menunjukkan hasil bahwa anak *stunted* mempunyai risiko untuk mengalami *overweight*. Sebanyak 14,8% siswa sekolah

menengah di Afrika Selatan mengalami *stunted* dan terdapat kecenderungan mengalami *overweight*<sup>7</sup>. Selain itu, 45,1% remaja *stunted* di Rusia mengalami *overweight* dengan rasio risiko sebesar 1,7-7,8 kali<sup>8</sup>.

Penelitian dengan melibatkan 66 remaja *stunted* di Sao Paulo, Brazil didapatkan hasil remaja *stunted obesity* memiliki kadar glukosa, kadar insulin, dan resistensi insulin yang lebih tinggi dan menurunnya fungsi sel- $\beta$  pankreas dari pada remaja *stunted non-obese*<sup>9</sup>. Resistensi insulin merupakan salah satu faktor risiko sindrom metabolik yang telah banyak muncul sejak usia remaja dan menjadi penyebab yang pertama muncul yang berhubungan dengan kriteria klinis sindrom metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2), dislipidemia, dan hipertensi<sup>10,11,12,13,14,15</sup>. Hal ini dikarenakan insulin menyebabkan ginjal meningkatkan reabsorpsi natrium dan meningkatkan volume plasma yang dapat menyebabkan hipertensi. Selain itu insulin juga dapat meningkatkan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan Trigliserida (TG)<sup>16,17</sup>.

Berdasarkan latar belakang tersebut maka perlu diteliti tentang resistensi insulin pada remaja berusia 15 hingga 18 tahun di SMA Kota Semarang. Adanya pendeteksian dini terkait resistensi insulin diharapkan mampu meningkatkan kewaspadaan terhadap faktor risiko sindrom metabolik.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional study* dimana peneliti melakukan pengukuran sebanyak satu kali pengukuran. Subjek penelitian merupakan remaja siswa-siswi SMA di Kota Semarang yang diambil secara *cluster random sampling* pada daerah urban dan suburban. SMA yang berada pada daerah urban yaitu SMAN 1 Semarang dan SMA PGRI 1 Semarang. Sedangkan SMA yang berada pada daerah suburban yaitu SMAN 12 Semarang dan MA NU Nurul Huda Tugu. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah remaja usia 15-18 tahun yang mengalami obesitas dengan indikator lingkaran pinggang laki-laki >90 cm dan perempuan >80 cm, termasuk dalam golongan *stunted* dengan *z-score* TB/U <-2 SD atau termasuk dalam golongan *non-stunted* dengan *z-score* TB/U  $\geq$ -2 SD, tidak mengonsumsi suplemen

dan/atau obat-obatan anti diabetes, dan bersedia menjadi subjek penelitian dengan mengisi *inform consent*. Pemilihan subjek menggunakan metode *cluster random sampling* dan *consecutive sampling*.

Variabel terikat (*dependent*) dalam penelitian ini adalah resistensi insulin, sedangkan variabel bebas (*independent*) dalam penelitian ini adalah *stunted obesity*. *Stunted obesity* merupakan keadaan status gizi seseorang yang tergolong obesitas yang didahului oleh keadaan *stunted*. *Stunted obesity* didapatkan berdasarkan status gizi dengan perhitungan *z-score* TB/U <-2 SD dan lingkaran pinggang laki-laki >90 cm dan perempuan >80 cm. *Non-stunted obesity* merupakan keadaan status gizi seseorang yang tergolong obesitas tetapi tidak didahului oleh keadaan *stunted*. *Non-stunted obesity* didapatkan berdasarkan status gizi dengan perhitungan *z-score* TB/U >-2 SD dan lingkaran pinggang laki-laki >90 cm dan perempuan >80 cm yang diukur menggunakan skala nominal. Resistensi insulin adalah gangguan respon biologis terhadap insulin dengan akibat kebutuhan insulin tubuh meningkat sehingga terjadi hiperinsulinemia untuk mempertahankan kadar glukosa plasma agar dalam keadaan normal. Kadar resistensi insulin didapatkan berdasarkan hasil perhitungan *homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR) dengan rumus 
$$\frac{\text{Insulin puasa } \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right) \times \text{Glukosa puasa } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)}{22,5}$$
<sup>18</sup>. Ambang batas nilai normal HOMA-IR untuk remaja adalah <1.65<sup>19</sup>. Pengambilan sampel darah dilakukan oleh petugas ahli yang berasal dari Laboratorium RSUP Dr Kariadi Semarang. Darah diambil melalui *vena mediana cubiti* pada jam 07.00 – 09.00 WIB sebanyak 3 cc setelah subjek melakukan puasa selama delapan hingga sepuluh jam. Pemeriksaan kadar insulin puasa dilakukan di Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dianalisis dengan *Dynex MRX II microplate-reader* yang dibaca pada panjang gelombang 450 nm<sup>20</sup>. Ambang batas kadar normal insulin puasa adalah 2-25 μU/L<sup>21</sup>. Sedangkan untuk pemeriksaan Gula Darah Puasa (GDP) dilakukan di Laboratorium Sarana Medika Semarang, dengan metode reaksi enzimatik polimetrik menggunakan *automatic kit* yang dibaca pada panjang gelombang 546

nm. GDP dikatakan normal apabila berada pada kadar <100 mg/dL, sedang antara 100-125 mg/dL, dan tinggi apabila kadar >125 mg/dL<sup>22</sup>.

Skrining dilakukan terhadap 2.299 remaja. Tinggi badan diukur menggunakan *microtoise* dengan ketelitian 0.1 cm. Lingkar pinggang diukur menggunakan pita ukur *metline* dengan ketelitian 0.1 cm.

Uji perbedaan resistensi insulin antara siswa *stunted obese* dan *non-stunted obese* digunakan uji statistik *Mann Whitney Test*.

## HASIL PENELITIAN

### Penelitian Pendahuluan

Hasil skrining dari 2.299 remaja menunjukkan 269 remaja (11,7%) mengalami *stunted*, 359 remaja (15,6%) mengalami obesitas, 314 remaja (13,7%) mengalami *non-stunted obese*, dan 45 remaja (2%) mengalami *stunted obese*. Data skrining awal menunjukkan bahwa prosentase remaja obesitas di daerah urban lebih banyak dari pada daerah suburban. Pada daerah urban ditemukan 2,2% (18 remaja) yang tergolong *stunted obese* dan 12,2% (73 remaja) tergolong *non-stunted obese*. Sedangkan pada daerah suburban hanya terdapat 1,8% (27 remaja) tergolong *stunted obese* dan 14,5% (214 remaja) tergolong *non-stunted obese*. Gambaran status gizi remaja ditampilkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Gambaran Status Gizi pada Populasi Remaja**

Status Gizi	Urban (n=823)	Suburban (n=1.476)	Total (n=2.299)
<i>Underweight</i>	37 (4,5%)	111 (7,5%)	148 (6,4%)
Normal	582 (70,7%)	941 (63,8%)	1.523 (66,2%)
<i>Stunted</i>	86 (10,4%)	183 (12,4%)	269 (11,7%)
<i>Stunted Obese</i>	18 (2,2%)	27 (1,8%)	45 (2%)
<i>Non-stunted Obese</i>	100 (12,2%)	214 (14,5%)	314 (13,7%)
Total	823 (100%)	1.476 (100%)	2.299 (100%)

Ket : *Undereight* (*z-score* IMT/U <-2SD; *z-score* TB/U >-2 SD)

Normal (*z-score* IMT/U >-2SD; *z-score* TB/U >-2 SD)

*Stunted* (*z-score* IMT/U >-2SD; *z-score* TB/U <-2 SD)

*Stunted Obese* (LP laki-laki >90 cm; LP perempuan >80 cm; *z-score* TB/U <-2 SD)

*Non-stunted Obese* (LP laki-laki >90 cm; LP perempuan >80 cm; *z-score* TB/U >-2 SD)

### Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek terdiri dari usia, jenis kelamin, dan status gizi yang digunakan untuk mendeskripsikan subjek penelitian secara jelas dan sistematis.

Sebanyak 21 subjek (40,38%) berusia 15 tahun, 12 subjek (23,07%) berusia 16 tahun, 16 subjek (30,76%) berusia 17 tahun, dan 3 subjek (5,76%) berusia 18 tahun. Terdapat 11,5% subjek *stunted obesity* berjenis kelamin laki-laki dan 88,46% berjenis kelamin perempuan. Sedangkan subjek penelitian pada kelompok *non-stunted obesity* sebanyak 65,38% berjenis kelamin laki-laki dan 23,07% berjenis kelamin perempuan. Setelah dilakukan uji *Chi-Square* pada jenis kelamin subjek ditemukan hasil bahwa terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian *stunted obesity* dengan  $p=0.0001$ .

**Tabel 2. Gambaran Jenis Kelamin berdasarkan Status Gizi Subjek**

Jenis Kelamin	Status Gizi		p
	<i>Stunted Obese</i> n=26	<i>Non-stunted Obese</i> n=26	
	n%	n%	
Laki-laki	3 (11,5%)	17 (65,4%)	0,001 <sup>a</sup>
Perempuan	23 (88,5%)	9 (34,6%)	
Total	26 (100%)	26 (100%)	

<sup>a</sup>Chi-Square

Tabel 3 menunjukkan bahwa dari 52 sampel, 26 sampel merupakan kelompok *stunted obesity* dan 26 sampel merupakan kelompok *non-stunted obesity*.

**Tabel 3. Nilai Minimum, Maksimum, dan Rerata Lingkar Pinggang dan TB/U**

Karakteristik	<i>Stunted Obese</i> n=26		<i>Non-stunted Obese</i> n=26	
	Rerata±SD	Median (Min-Maks)	Rerata±SD	Median (Min-Maks)
Lingkar Pinggang (cm)	91,23±7,5	91,5 (80,6-101,65)	95,91±9,04	96,05 (80,35-110,4)
TB/U (SD)	-2,32±0,38	-2,3 (-3,14-(-1,79))	-0,83±0,55	-0,83 (-1,71-0,4)

**Tabel 4. Gambaran Nilai GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR berdasarkan Status Gizi Subjek**

Variabel	Nilai	Status Gizi		Total
		<i>Stunted Obese</i> n=26	<i>Non-stunted Obese</i> n=26	
		n%	n%	
GDP	Normal	25 (96,1%)	26 (100%)	51 (98%)
	Sedang	1 (3,9%)	-	1 (2%)
Insulin Puasa	Normal	17 (65,4%)	15 (57,7%)	32 (61,5%)
	Tinggi	9 (34,6%)	11(42,3%)	20 (38,5%)
HOMA-IR	Normal	1 (3,9%)	1 (3,9%)	2 (3,9%)
	Tinggi	25 (96,1%)	25 (96,1%)	50 (96,1%)



Tabel 4 menunjukkan distribusi frekuensi nilai GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR antar kelompok yang telah dibagi dalam beberapa kategori. Pada masing-masing kelompok hanya terdapat 3,88% (satu subjek) yang memiliki nilai HOMA-IR dalam ambang batas normal.

**Perbedaan Resistensi Insulin (HOMA-IR) antara Kelompok *Stunted Obesity* dan *Non-Stunted Obesity***

Tabel 5 menunjukkan uji perbedaan rerata nilai HOMA-IR *stunted obese* sebesar  $5,37 \pm 4,86$  dan *non-stunted obese* sebesar  $4,99 \pm 2,02$  dengan  $p=0,22$  yang berarti terdapat perbedaan rerata nilai HOMA-IR antara kelompok *stunted obese* dan *non-stunted obese*, namun secara statistik tidak bermakna.

**Tabel 5. Nilai Minimum, Maksimum, dan Rerata Nilai GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR**

Karakteristik	<i>Stunted Obese</i> n=26		<i>Non-Stunted Obese</i> n=26		P
	Mean±SD	Median (Min-Maks)	Mean±SD	Median (Min-Maks)	
GDP (mg/dL)	84,81±7,64	84 (72-109)	86,65±5,91	87,5 (73-96)	0,33 <sup>b</sup>
Insulin Puasa (µU/L)	25,67±2,27	18,85 (6,53-92,43)	23,29±9,21	23,22 (4,07-41,68)	0,3 <sup>c</sup>
HOMA-IR	5,37±4,86	3,89(1,35-19,66)	4,99±2,02	5 (0,87-8,72)	0,22 <sup>c</sup>

<sup>b</sup>Independent sample t-test

<sup>c</sup>Mann Whitney test

Uji korelasi dilakukan untuk melihat hubungan data GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR dengan data antropometri. Tabel 6 menunjukkan terdapat hubungan yang lebih signifikan antara data GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR dengan lingkar pinggang dibandingkan dengan TB/U. Hal ini bisa disebabkan karena tidak dapat dilakukan *matching* lingkar pinggang subjek sehingga terdapat variasi nilai lingkar pinggar yang terlalu besar sehingga mempengaruhi data GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR.

**Tabel 6. Hubungan Lingkar Pinggang dan TB/U dengan Nilai GDP, Insulin Puasa, dan HOMA-IR**

Karakteristik	Lingkar Pinggang		TB/U	
	r	p	r	p
GDP	0,29	0,04	0,23	0,1 <sup>d</sup>
Insulin Puasa	0,39	0,004	0,15	0,28 <sup>e</sup>
HOMA-IR	0,47	0,000	0,15	0,2 <sup>e</sup>

<sup>d</sup>Pearson test

<sup>e</sup>Spearman test

## PEMBAHASAN

Penelitian ini meneliti tentang efek *stunting* yang telah mengalami *catch up growth* pada kejadian resistensi insulin pada remaja. Kelompok kasus terdiri dari subjek *stunted* yang telah mengalami *catch up growth* dan pada kelompok kontrol terdiri dari subjek *non-stunted obese*. Individu *stunted* cenderung memiliki gangguan pada metabolisme glukosa terutama dikarenakan oleh resistensi insulin dan berisiko mengalami sindrom metabolik seperti DM Tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan dislipidemia.

Dari hasil skrining diperoleh prosentase remaja yang mengalami obesitas lebih banyak terjadi di daerah urban. Hal ini dikarenakan masyarakat pada daerah urban mengalami perubahan gaya hidup seperti lebih sering mengonsumsi makanan padat energi yang jauh lebih mudah ditemui pada daerah urban dan lebih jarang melakukan aktivitas fisik<sup>23,24</sup>. Pendapatan perkapita penduduk pada daerah urban juga cenderung lebih tinggi daripada daerah suburban sehingga semakin mempermudah akses terhadap makanan padat energi yang mudah dijumpai<sup>25</sup>.

Jenis kelamin ditemukan mempunyai hubungan signifikan dengan kejadian *stunted obesity* ( $p=0.001$ ) seperti pada penelitian sebelumnya yang dilakukan di Barcelona dan Brazil<sup>26,18</sup>. Hal ini diakibatkan karena perempuan *stunted* mempunyai *total energy expenditure* (TEE) yang lebih rendah dari pada laki-laki sejak usia anak-anak sehingga berisiko lebih tinggi menderita obesitas<sup>27</sup>. Pada perempuan dikarenakan memiliki metabolisme basal yang lebih rendah, *fat free mass* yang lebih rendah sehingga energy yang dikeluarkan saat istirahat juga lebih rendah, dan aktifitas fisik yang lebih rendah sehingga energy yang dikeluarkan juga lebih rendah. Selain itu, perempuan juga memiliki massa lemak lebih tinggi dari pada laki-laki<sup>28,29</sup>.

Individu yang mengalami kekurangan energi kronis akan beradaptasi untuk dapat bertahan hidup dengan cara mengurangi pengeluaran energi seminimal mungkin. Adaptasi tersebut menyebabkan perubahan terhadap gen yang disebut sebagai *thrifty gen*<sup>30</sup>. Gen ini lama kelamaan akan memicu keadaan keseimbangan energi positif sehingga dalam jangka waktu lama akan

menimbulkan kondisi *overweight* atau obesitas. Anak *stunted* cenderung memiliki kadar *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) yang rendah dicurigai menjadi penyebab utama terhambatnya pertumbuhan anak<sup>31</sup>. Level IGF-1 yang rendah dapat merusak lipolisis, sebagai konsekuensinya, peningkatan lemak tubuh dapat terjadi karena berkurangnya kemampuan untuk mengoksidasi lemak dari makanan. Penurunan oksidasi lemak ini sebagai respon adaptif tubuh selama masa kekurangan energi kronis. Saat tubuh sudah mendapat asupan zat gizi yang memadai atau cenderung berlebih maka dapat terjadi kelebihan simpanan lemak<sup>32</sup>. Asupan energi yang rendah selama pertumbuhan diketahui menurunkan level IGF-1 dan meningkatkan rasio kortisol terhadap insulin<sup>33</sup>. Metabolisme kortisol juga memiliki peran utama dalam distribusi lemak yang terprogram dari dalam kandungan. Jaringan lemak visceral memiliki jumlah reseptor glukokortikoid lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan lemak lainnya. Oleh karena itu, paparan glukokortikoid seperti kortisol dapat menyebabkan penyerapan lemak yang lebih cepat pada jaringan lemak visceral, karena kortisol dapat meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL)<sup>34</sup>. Simpanan lemak visceral yang paling sering digunakan sebagai tempat simpanan lemak, karena tubuh akan lebih mudah memecah lemak pada saat dibutuhkan. Selain itu pada remaja *stunted* juga terdapat penurunan metabolisme basal tubuh yang menyebabkan lemak menjadi atherogenik dan mengumpul pada jaringan lemak visceral<sup>31,6</sup>.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan rerata nilai HOMA-IR antara remaja *stunted obese* dan *non-stunted obese* walaupun tidak bermakna secara statistik. Kelompok *stunted obese* mempunyai rerata nilai HOMA-IR sebesar  $5.37 \pm 4.86$  dan *non-stunted obese* sebesar  $4.99 \pm 2.02$  dengan  $p=0,22$ . Masing-masing kelompok hanya terdapat 3,8% (satu subjek) yang masih memiliki nilai HOMA-IR dalam batas normal. Ditemukan pula subjek yang memiliki nilai HOMA-IR sebesar 19,66 pada kelompok *stunted obese* sehingga remaja *stunted obese* lebih mudah mengalami resistensi insulin.

Dari 52 subjek penelitian hanya terdapat dua subjek yang masih memiliki nilai HOMA-IR normal, 32 subjek memiliki kadar Insulin Puasa normal dan 52 subjek memiliki kadar GDP normal. Hanya terdapat satu subjek pada kelompok

*stunted obese* yang memiliki kadar GDP yang tergolong sedang. Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada tahun 2013 di Brazil dan 2014 di Semarang bahwa saat usia remaja belum terjadi hiperglikemi yang berarti tubuh masih bisa mengkompensasi metabolisme karbohidrat sehingga masih bisa mempertahankan kadar GDP normal<sup>35,36</sup>. Namun, yang menjadi perhatian adalah hanya terdapat dua subjek yang memiliki nilai HOMA-IR normal yang berarti 50 subjek lainnya telah mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan faktor risiko sindrom metabolik yang pertama muncul sehingga tingginya kejadian resistensi insulin pada penelitian ini dapat meningkatkan risiko sindrom metabolik ataupun penyakit tidak menular lainnya yang dapat disebabkan oleh resistensi insulin<sup>11,12</sup>.

Resistensi insulin yang terjadi dalam kondisi obesitas visceral dianggap sebagai faktor utama dalam kejadian sindrom metabolik. Suatu studi menyebutkan bahwa asupan diet tinggi lemak menginduksi peningkatan adiposit visceral yang membentuk awal terjadinya resistensi insulin pada hati<sup>37</sup>. Pada awalnya peningkatan lemak dalam diet ditujukan untuk menyimpan cadangan lemak di lemak visceral dan subkutan, namun hati menjadi sensitif terhadap peningkatan jumlah lemak pada jaringan lemak visceral. Adanya asupan lemak yang berlebihan ini diikuti dengan perubahan ekspresi enzim (seperti Lipase lipoprotein, hormon sensitif *Lipase, Peroxisome Proliferator-activated receptor-γ*), membuat peningkatan produksi asam lemak bebas dari vena portal ke hati dan jaringan lain. Jumlah asam lemak bebas yang berlebihan kemudian merangsang pankreas untuk mensekresikan insulin dalam jumlah banyak, namun tidak cukup mengendalikan hiperglikemi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa. Insulin dalam jumlah banyak juga mempercepat sintesis trigliserida di hati dan jaringan adiposa, akibatnya terjadi peningkatan transport trigliserida pada partikel HDL yang dibuat oleh lipase hepatik. Keadaan ini merangsang hidrolisis trigliserida yang membuat kondisi hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL. Resistensi insulin juga menurunkan kemampuan vasodilatasi pembuluh darah dan meningkatkan resorpsi garam, yang membuat Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan tekanan darah<sup>38,39</sup>. Mekanisme

resistensi insulin ini yang dipercaya menjadi pemicu awal munculnya tanda dari sindrom metabolik.

Pada penelitian ini menunjukkan rata-rata resistensi insulin pada kelompok *stunted obese* lebih tinggi daripada kelompok *non-stunted obese* dan pada kelompok *stunted obese* ditemukan subjek yang memiliki nilai HOMA-IR sebesar 19,66 yang sejalan dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya ditemukan beberapa penyebab terjadinya resistensi insulin pada individu *stunted*. “*Fetal Salvage*” teori menjelaskan pada janin *stunted* mereka mulai menunjukkan tanda-tanda resistensi insulin perifer yang menyebabkan penurunan fungsi dan jumlah transporter glukosa otot rangka<sup>40,41</sup>. Penurunan ini berkaitan dengan penurunan IGF-1 pada individu *stunted* yang mengakibatkan terganggunya pertumbuhan sel otot rangka. Penurunan sensitivitas insulin ini merangsang sel-sel untuk menghasilkan insulin dalam jumlah banyak untuk menyeimbangkan kadar glukosa dalam tubuh dan lama-kelamaan akan terjadi kelelahan pada sel  $\beta$  pankreas. Padahal bayi *stunted* memiliki jumlah *stem cell* yang lebih sedikit sehingga kemampuan untuk meregenerasi atau memperbaiki kerusakan diri sendiri lebih terbatas<sup>42</sup>. Hal ini dapat memperburuk keadaan kelelahan pada sel  $\beta$  pankreas yang dapat terjadi lebih dini. Pada anak-anak *stunted* berusia enam tahun di China ditemukan sekresi insulin lebih banyak untuk mengimbangi proses resistensi insulin<sup>43</sup>. Kadar GH yang tinggi dan IGF-1 yang rendah juga turut berkontribusi terjadinya resistensi insulin pada individu *stunted*. Kadar GH yang tinggi dapat meningkatkan lipolisis dan asam lemak bebas (FFA)<sup>44</sup>. Pada anak *stunted* sejak dini juga ditemukan memiliki faktor inflamasi yang tinggi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan CRP<sup>45,46</sup>. TNF- $\alpha$  adalah adipokin pertama yang disekresi oleh adiposit. Ketika adiposit mensekresi TNF- $\alpha$ , persinyalan insulin telah rusak, terutama karena perubahan dalam transkripsi molekul sinyal insulin, khususnya reseptor insulin, IRS-1 dan *glucose transporter 4* (GLUT-4). TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan resistensi insulin di adiposit, hepatosit, dan otot rangka<sup>47</sup>. Selain TNF- $\alpha$  sekresi yang meningkat saat obesitas oleh adiposit dan makrofag adalah IL-6. Kadar IL-6 yang meningkat, menyebabkan perlambatan sinyal insulin pada sel adiposa dan hepatosit yang berimbas pada resistensi insulin<sup>47</sup>.

Ditemukan hubungan yang lebih kuat antara resistensi insulin dan lingkaran pinggang daripada resistensi insulin dengan TB/U. hal ini dapat disebabkan karena keadaan obesitas meningkatkan pelepasan asam lemak bebas dan abnormalitas sekresi adipokin. Lemak viseral dan subkutan mempunyai mekanisme yang sedikit berbeda terkait hal ini. Lemak viseral lebih tidak sensitive terhadap efek antilipolitik insulin sehingga menyebabkan lebih lipolitik daripada lemak subkutan. Asam lemak bebas yang dilepaskan dari simpanan lemak viseral langsung menuju hati. Peningkatan jumlah asam lemak bebas dari lemak viseral menuju dapat meningkatkan glukoneogenesis dan resistensi insulin hepatic dan mempercepat sintesis VLDL dan meningkatkan kadar Trigliserida. Simpanan Trigliserida pada subjek obesitas dialihkan dari sel atau jaringan adiposit ke sel atau jaringan non-adiposit seperti ke hepatosit dan otot rangka. Akumulasi lemak yang berada di sel atau jaringan non-adiposit akan meningkatkan resistensi insulin dengan mengganggu jalur persinyalan insulin<sup>48,49</sup>. Selain itu pada subjek obesitas akan lebih banyak memproduksi faktor inflamasi yang dapat memperburuk kejadian resistensi insulin<sup>49</sup>. Peningkatan lemak viseral berhubungan positif dengan terjadinya resistensi insulin. Peningkatan massa lemak viseral sebanyak 0,5 kg hingga 2 kg dapat menurunkan 65% *uptake* glukosa di jaringan abdominal maupun jaringan otot<sup>50</sup>.

Keterbatasan dari penelitian ini yang dapat dicurigai menyebabkan tidak ada perbedaan bermakna secara statistik adalah tidak adanya kontrol terhadap aktifitas fisik subjek dan hereditas penyakit diabetes orang tua. Pada kedua kelompok mempunyai frekuensi olahraga yang sama di sekolah yaitu satu kali setiap minggu dengan durasi 90 menit. Tetapi peneliti susah untuk mendapatkan data olahraga di luar waktu sekolah sehingga dapat menambah potensi bias dalam penelitian ini. Aktivitas fisik memiliki efek pada sensitivitas insulin pada subjek sehat dan juga pada subjek dengan kelainan metabolik. Pengaruh kebiasaan olahraga pada sensitivitas insulin dalam metabolisme lipid melalui peningkatan transportasi glukosa dan metabolisme glukosa termasuk regulasi output glukosa hepatic<sup>51</sup>. Aktivitas fisik juga dapat meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel-sel otot, dengan mengatur ekspresi GLUT 4. Selain itu, aktivitas fisik secara

teratur mengurangi massa lemak dan menggantikannya dengan massa otot, sehingga terdapat peningkatan massa otot untuk penyerapan glukosa<sup>52</sup>. Aktifitas fisik selama 12 minggu dengan intensitas tinggi seperti berlari dengan frekuensi tiga sampai empat kali seminggu dengan durasi 30 menit dapat meningkatkan sensitivitas insulin hingga 28%<sup>53</sup>. Selain kebiasaan olahraga, peneliti juga mengalami kesulitan dalam penggalian data hereditas subjek. Individu dengan riwayat DM Tipe 2 pada keluarga mempunyai risiko yang lebih besar terhadap gangguan toleransi glukosa, resistensi insulin, disfungsi dari sel  $\beta$  pankreas, dan rendahnya kadar IGFBP-1<sup>54,55</sup>.

## **SIMPULAN**

Kategori resistensi insulin pada kedua kelompok sama besar yaitu 96,1%. Rerata nilai HOMA-IR pada remaja *stunted obesity* lebih tinggi ( $5,37 \pm 4,86$ ) dibandingkan dengan remaja *non-stunted obese* ( $4,99 \pm 2,02$ ), tetapi secara statistik tidak terbukti bermakna. Terdapat subjek yang memiliki nilai HOMA-IR mencapai 19,66 pada kelompok *stunted obese*.

## **SARAN**

Dilakukannya edukasi kepada remaja tentang pentingnya menjaga berat badan ideal dan mencapai tinggi badan optimal. Khususnya untuk remaja *stunted* dan obesitas disarankan untuk mengatur pola makan dan aktifitas fisik sehingga dapat mengurangi risiko resistensi insulin dan sindrom metabolik.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada subjek penelitian dan semua pihak yang telah membantu penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. 306, (2013).
2. Santoso, B., Sulistiowati, E., Sekartuti & Lamid, A. *Kementerian Kesehatan RI, Pokok Pokok Hasil Riskesdas Provinsi Jawa Tengah 2013*. (Lembaga Penerbitan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013).
3. Fernald, L. C. & Neufeld, L. M. Overweight with concurrent stunting in very young children from rural Mexico: prevalence and associated factors. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61, 623–32 (2006).
4. Florêncio, T. T., Ferreira, H. S., Cavalcante, J. C., Luciano, S. M. & Sawaya, a L. Food consumed does not account for the higher prevalence of obesity among stunted adults in a very-low-income population in the Northeast of Brazil (Maceió, Alagoas). *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, 1437–1446 (2003).
5. D.J.P. Barker, C. O. INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES. *Lancet* 327, No. 8, 1077–1081 (1986).
6. Hoffman, D. J., Sawaya, A. L., Verreschi, I., Tucker, K. L. & Roberts, S. B. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 702–707 (2000).
7. Kruger, H. S. PEDIATRIC HIGHLIGHT Association between stunting and overweight among 10 – 15-y-old children in the North West Province of South Africa: the THUSA BANA Study. 842–851 (2004). doi:10.1038/sj.ijo.0802586
8. Sawaya, A. L. Stunting and future risk of obesity : principal physiological mechanisms *Baixa estatura nutricional e risco de obesidade futura : principais mecanismos fisiológicos.* 19, 21–28
9. Santos, C. D. D. L., Clemente, A. P. G., Martins, V. J. B., Albuquerque, M. P. & Sawaya, A. L. Adolescents with mild stunting show alterations in



- glucose and insulin metabolism. *J. Nutr. Metab.* 2010, (2010).
10. Barnard, R. J. *et al.* Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. 2, 1311–1315 (1998).
  11. Christian K.Roberts, Andrea L.Hevener, and R. J. B. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* 3, 1–58 (2014).
  12. Reaven, G. M. Banting Lecture 1988 Role of Insulin Resistance in Human. 37, 1595–1607 (1988).
  13. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C. & Lenfant, C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 109, 433–438 (2004).
  14. Baranova, A., Tran, T. P., Birerdinc, A. & Younossi, Z. M. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. 801–814 (2011). doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04579.x
  15. Abbasi, F., Brown, B. W., Lamendola, C., McLaughlin, T. & Reaven, G. M. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 937–943 (2002).
  16. Haffner, S. M. *et al.* Prospective Analysis of the Insulin-Resistance Syndrome (Syndrome X). 41, 715–722 (1992).
  17. Baron, D., Roudebush, R. L. & Hemodynamic, A. D. actions of insulin. (1994).
  18. Danusa, C. *et al.* Adolescents with Mild Stunting Show Alterations in Glucose and Insulin Metabolism. 2010, (2010).
  19. Rocco, E. R. *et al.* Optimal cutoff points for body mass index, waist circumference and HOMA-IR to identify a cluster of cardiometabolic abnormalities in normal glucose-tolerant Brazilian children and adolescents. 55, (2011).
  20. Csont, T. Determination of serum insulin level by ELISA. 1–13
  21. Velasco, M. Biologic Behavior and optimal cut-off point estimation for

- Serum Fasting Insulin: A report from the Maracibo City... (2012).
22. Pencegahan, P. D. A. N. & Indonesia, D. I. *Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di indonesia 2015*. (2015).
  23. Ziraba, A. K., Fotso, J. C. & Ochako, R. Overweight and obesity in urban Africa : A problem of the rich or the poor ? 9, 1–9 (2009).
  24. Cuong, T. Q., Dibley, M. J., Bowe, S., Hanh, T. T. M. & Loan, T. T. H. Obesity in adults : an emerging problem in urban areas of Ho Chi Minh City , Vietnam. 673–681 (2007). doi:10.1038/sj.ejcn.1602563
  25. Do, L. M. *et al.* Preschool overweight and obesity in urban and rural Vietnam: differences in prevalence and associated factors. 1, 1–10 (2015).
  26. Ong, K., Dunger, D. B. & Zegher, F. De. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age. 91, 2153–2158 (2016).
  27. Hoffman, D. J. *et al.* Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo , Brazil 1 – 3. 1025–1031 (2000).
  28. Kirchengast, S. Gender Differences in Body Composition from Childhood to Old Age : An Evolutionary Point of View. 2, 1–10 (2010).
  29. Blaak, E. Gender differences in fat metabolism. (2001).
  30. Ramos, C. V, Dumith, S. C. & César, J. A. Prevalence and factors associated with stunting and excess weight in children aged 0-5 years from the Brazilian semi-arid region &. 91, 175–177 (2015).
  31. F.r. Alves, J., P.a. Britto, R., S. Ferreira, H., L. Sawaya, A. & M.m.t. Florêncio, T. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: Consequences of metabolic programming? *J. Pediatr. (Rio. J)*. 90, 356–362 (2014).
  32. Jana Parizkova, A. H. *Childhood Obesity Prevention and Treatment*. (crc press, 2004).
  33. Hoffman, D. J. *et al.* Community and International Nutrition Regulation of Energy Intake May Be Impaired in Nutritionally Stunted Children from the Shantytowns of Sa. 2265–2270 (2000).

34. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome Importance of a single subunit for G-protein activation within a heterodimeric receptor. 13, 2760 (2002).
35. Rizzo, A. C. B., Goldberg, T. B. L., Silva, C. C., Kurokawa, C. S. & Nunes, H. R. C. Metabolic syndrome risk factors in overweight , obese , and extremely obese brazilian adolescents. 1–7 (2013).
36. Khiqmah, A. N. ASUPAN GULA SEDERHANA DAN SERAT SERTA KADAR GLUKOSA DARAH PUASA ( GDP ) SEBAGAI FAKTOR RISIKO PENINGKATAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN ( CRP ) PADA REMAJA OBESITAS DENGAN. (2014).
37. Bergman, R. N. *et al.* Why Visceral Fat is Bad : Mechanisms of the Metabolic Syndrome. 14, 3–6 (2006).
38. Miranda, P. J., Defronzo, R. A. & Califf, R. M. Metabolic syndrome : Definition , pathophysiology , and mechanisms. 33–45 (2005). doi:10.1016/j.ahj.2004.07.013
39. Tripathy, D. *et al.* Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. 52, 2–7 (2003).
40. Cianfarani, S., Germani, D. & Branca, F. Low birthweight and adult insulin resistance : the ‘ catch-up growth ’ hypothesis. 71–73 (1999).
41. Godfrey, K. M. & Barker, D. J. P. Fetal nutrition and adult disease 1 – 3. 71, 1344–1352 (2000).
42. Cianfarani, S. Foetal origins of adult diseases : just a matter of stem cell number ? 61, 401–404 (2003).
43. Deng, H., Li, Y. & Su, Z. Association between height and weight catch-up growth with insulin resistance in pre-pubertal Chinese children born small for gestational age at two different ages. 75–80 (2011). doi:10.1007/s00431-010-1274-8
44. Woods, K. A. *et al.* The Somatotropic Axis in Short Children Born Small for Gestational Age : Relation to Insulin Resistance. 51, 76–80 (2002).
45. Kruger, H. S., Pretorius, R. & Schutte, A. E. Stunting, adiposity, and low-grade inflammation in African adolescents from a township high school.

*Nutrition* 26, 90–99 (2010).

46. Prendergast, A. J. *et al.* Stunting is characterized by chronic inflammation in zimbabwean infants. *PLoS One* 9, (2014).
47. Tewari, N., Awad, S., Macdonald, I. a & Lobo, D. N. Obesity-related insulin resistance: implications for the surgical patient. *Int. J. Obes.* 39, 1575–1588 (2015).
48. Chang, J., Chen, H., Su, H. & Lee, C. Abdominal Obesity and Insulin Resistance in People Exposed to Moderate-to-High Levels of Dioxin. 1–14 (2016). doi:10.1371/journal.pone.0145818
49. Virtanen, K. A. *et al.* Increased Fat Mass Compensates for Insulin Resistance in Abdominal Obesity and Type 2 Diabetes. 54, (2005).
50. SYDNEY A. WESTPHAL, M. Obesity , Abdominal Obesity , and. 9, 23–31 (2008).
51. Balkau, B., Mhamdi, L., Oppert, J. & Nolan, J. Physical activity and insulin sensitivity the RISC study. *Diabetes* 57, 2613–2618 (2008).
52. Kwak, H.-B. Exercise and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Integr. Med. Res.* 2, 131–138 (2013).
53. Dipietro, L. *et al.* Exercise and improved insulin sensitivity in older women : evidence of the enduring benefits of higher intensity training. 6519, 142–149 (2006).
54. Vrbíková, J. *et al.* Family History of Diabetes Mellitus Determines Insulin Sensitivity and  $\beta$  Cell Function in Polycystic Ovary Syndrome. 8408, 547–553 (2008).
55. Family History of Type 2 Diabetes Is Sensitivity and an Impaired Balance Between Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in White Youth. 28, (2005).