



Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada
<https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>
 Vol 10, No, 2, Desember 2019, pp; 354-358
 p-ISSN: 2354-6093 dan e-ISSN: 2654-4563
 DOI: 10.35816/jiskh.v10i2.190

LITERATUR REVIEW

Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas

Insulin Resistance Mechanisms Related to Obesity

Rheza Paleva

Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Artikel info

Artikel history:

Received; 24 Desember 2019

Revised; 26 Desember 2019

Accepted; 30 Desember 2019

Abstract

Obesity is a condition where excessive body fat accumulation occurs. This has become an increasingly progressive problem and the prevalence in Indonesia continues to increase every year. This pathological condition also triggers various metabolic and other non-metabolic disorders. Insulin resistance is one thing that underlies various diseases related to obesity. In obesity, adipocytes experience hypertrophy and will lose their physiological functions. The active products of these two products trigger an increase in the production of Nitric Oxide (NO) and the formation of peroxynitrite derivatives (ONOO), which in turn separates IRS-1 from the activation of PI3K and Akt which are key to translocation of glucose transporters (GLUT4) to the cell surface and activation of glucose transport in glucose myocytes, resulting in insulin resistance. Effective therapy that can be done in obesity is weight loss by doing routine physical activity that can indirectly prevent pathological conditions associated.

Abstrak

Obesitas merupakan suatu kondisi dimana terjadi akumulasi jaringan lemak tubuh yang berlebihan. Hal ini menjadi masalah yang semakin progresif dan prevalensi di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya. Kondisi patologis ini juga memicu berbagai gangguan metabolic dan non-metabolik lainnya. Resistensi insulin merupakan satu hal yang mendasari berbagai penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Pada obesitas, adiposit mengalami hipertrofi dan akan kehilangan fungsi fisiologisnya. H Aktifnya kedua produk tersebut memicu peningkatan produksi Nitrit Oksida (NO) dan pembentukan derivat peroksinitrit (ONOO) yang pada akhirnya memisahkan IRS-1 dari aktivasi PI3K dan Akt yang merupakan kunci terjadinya translokasi transporter glukosa (GLUT4) ke permukaan sel dan aktivasi transport glukosa dalam miosit, sehingga terjadi resistensi insulin. Terapi efektif yang dapat dilakukan pada obesitas adalah penurunan berat badan dengan melakukan aktivitas fisik rutin yang secara tidak langsung dapat mencegah kondisi patologis terkait.

Keywords:

*Obesitas;
Resistensi Insulin;*

Corresponden author:

Email: paleva.rheza@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY -4.0

Pendahuluan

Obesitas merupakan suatu penyakit kronis pada dewasa maupun anak-anak yang banyak terjadi di seluruh dunia dan mengancam kesehatan penduduk dunia. Di Indonesia, prevalensi dari kejadian obesitas pada penduduk dewasa ialah 10,5% pada tahun 2007, 14,8% di tahun 2013, dan 21,8% di tahun 2018. Hal ini menunjukkan bahwa kejadian obesitas di Indonesia terus meningkat. Saat ini, obesitas juga menjadi perhatian utama di bidang kesehatan karena banyaknya dampak yang dapat ditimbulkan. Kondisi patologis tersebut sering dikaitkan dengan resistensi insulin yang mendasari munculnya gangguan lain, terutama Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) (Arterburn et al, 2005; Borg et al, 2005). Kaitan antara obesitas dengan resistensi insulin sangat berhubungan erat.

Resistensi insulin merupakan gangguan penyerapan glukosa pada otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati yang dapat mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun post-pandrial. Resistensi insulin dapat memengaruhi fungsi organ-organ lain, seperti pembuluh darah (menyebabkan vasokonstriksi/hipertensi), otak (peningkatan asupan kalori), pankreas (penurunan massa sel beta), dan tulang (penurunan massa dan kekuatan tulang) (Ye J, 2012). Normalnya, setelah makan sekresi hormon insulin dan penyerapan glukosa akan meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah dapat dipertahankan pada keadaan normal. Namun pada kasus obesitas, tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin. Pada artikel ini, akan dibahas mengenai mekanisme kejadian resistensi insulin terkait dengan obesitas (Castro et al, 2015; Prentki & Nolan, 2006).

Metode

Metode penelitian yang digunakan berupa studi literatur dari jurnal nasional dan internasional. Dengan metode ini dapat meringkas kondisi pemahaman terkini tentang topik terkait. Studi literatur mengangkat materi yang telah disajikan sebelumnya dan meringkas materi menjadi publikasi relevan, kemudian hasil dibandingkan dan disajikan dalam bentuk artikel.

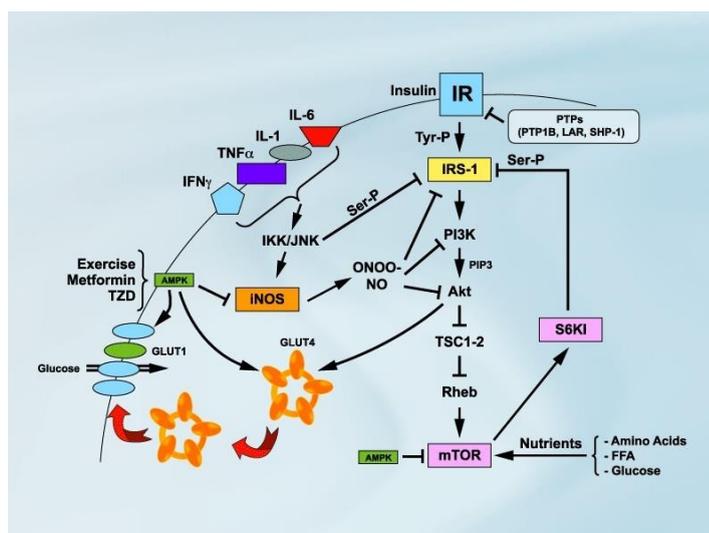
Hasil Dan Pembahasan

Obesitas merupakan akumulasi lemak yang berlebihan karena adanya ketidakseimbangan masukan dan pengeluaran makanan dan dapat menyebabkan berbagai macam masalah kesehatan. Pada obesitas, resistensi tubuh terhadap insulin akan berkembang. Berkembangnya resistensi insulin ditandai dengan berkurangnya kemampuan pengambilan glukosa pada lemak dan otot. Kelainan tersebut merupakan faktor yang mendasari penyakit diabetes mellitus tipe 2. Kejadian obesitas dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor. Faktor genetik cukup berperan dalam terjadinya obesitas. Orangtua yang memiliki obesitas cenderung memiliki anak yang obesitas juga. Dalam hal ini, gen orangtua dapat menentukan dan mempengaruhi jumlah unsur sel lemak dalam tubuh anak. Pola makan berlebihan dan pengaruh emosional juga dapat mempengaruhi terjadinya obesitas. Faktor terpenting yaitu kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan. Aktivitas fisik rutin penting dalam membantu metabolisme normal tubuh yang secara tidak langsung mampu mencegah terjadinya keadaan patologis terkait obesitas (Salam, 2010). Keadaan obesitas selalu dikaitkan dengan menumpuknya jumlah jaringan lemak atau adiposa. Terdapat dua tipe jaringan adiposa dalam tubuh, jaringan adiposa putih dan jaringan adiposa cokelat. Jaringan adiposa putih memiliki fungsi otokrin, parakrin, dan endokrin (pada otak, otot, hati, pembuluh darah, ginjal, tulang, dan lainnya). Sedangkan jaringan adiposa cokelat berfungsi untuk meregulasi termogenesis pada tubuh sebagai respons terhadap asupan makanan dan suhu dingin (Salam,

2010; Ashraff et al, 2013). Jaringan adiposa memiliki dua kemampuan, yaitu kemampuan untuk membesar dan elastis. Kemampuan untuk membesar, memungkinkan jaringan adiposa untuk menyimpan lipid dengan cara hipertrofi maupun hiperplasia. Adiposit yang hipertrofi, akan merangsang adiposit lainnya menjadi adipositas yang hiperplasia. Jika proses hipertrofi dan hiperplasia sudah melampaui batas, maka lipid akan memenuhi jaringan non-adiposa (hati, otot, pankreas, ginjal, dan tulang) (Kershaw, 2004). Adiposit yang hipertrofi mengalami disfungsi dan bersifat sangat lipolitik yang akan menghasilkan asam lemak bebas (FFA) berlebihan serta menurunkan sekresi adipokin pada sirkulasi. Sekresi adipokin yang menurun akan meningkatkan leptin dan resistin, namun menurunkan sekresi adiponektin. Menurut studi penelitian sebelumnya, peranan obesitas dalam resistensi insulin dijelaskan dalam berbagai teori. Terdapat dua teori yang menjelaskan hubungan tersebut, yaitu portal theory dan spillover hypothesis (Jo J et al, 2009; Virtue & Vidal, 2009).

Menurut hipotesis portal theory, akumulasi jaringan lemak pada sentral tubuh yang menghasilkan asam lemak bebas (FFA) secara berlebihan akan mengakibatkan peningkatan jumlah perpindahan asam lemak bebas menuju ke hati melalui drainase vena porta. Karena banyaknya asam lemak bebas pada hati, sitokin inflamasi akan dikeluarkan oleh lemak visceral melalui vena porta. Hal tersebut yang dapat menyebabkan resistensi insulin pada hati, sehingga produksi glukosa yang meningkat menjadi tidak terkendali (Jo J, et al, 2009; Virtue & Vidal, 2009). Keterbatasan kemampuan jaringan adiposa untuk hipertrofi (terutama kompartemen lemak perifer dan subkutan) menyebabkan asam lemak bebas pada jaringan adiposa dan non-adiposa akan berlebihan. Seperti yang diungkapkan spillover hypothesis, keterbatasan jaringan non adipose untuk mengoksidasi serta menyimpan asam lemak bebas menyebabkan penumpukan akumulasi lemak ektopik dan derivat aktif asam lemak bebas yang berakhir pada resistensi insulin. Sehingga lipotoksitas dan apoptosis akan terjadi pada organ yang berkaitan (Jo J et al, 2009).

Adiposit yang mengalami hipertrofi akan menyebabkan hipoksia lokal pada Retikulum Endoplasma (RE) sel, kematian adiposit, dan infiltrasi makrofag. Jika hal ini terus terjadi, sekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-1, IFN γ , dan monocytes chemoattractant protein (MCP)-1 akan meningkat dan mengakibatkan terjadinya inflamasi local maupun sistemik yang dapat mengganggu pensinyalan insulin (Item & Konrad, 2012). Saat sitokin pro-inflamasi dilepaskan, kejadian tersebut akan memicu aktivasi dari c-jun N-terminal kinase (JNK) dan I κ B kinase (IKK). JNK dan IKK dapat menyebabkan kejadian resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi serin yang bersifat inhibisi dari Insulin Receptor Substrate (IRS)-1, yang merupakan kunci dari kaskade pensinyalan insulin. JNK dan IKK juga bekerja dengan meningkatkan aktivasi transkrip gen inflamasi seperti iNOS. Aktivasi iNOS menyebabkan peningkatan produksi Nitrit Oksida (NO) dan pembentukan derivat peroksinitrit (ONOO) yang reaktif. NO dan ONOO dianggap sebagai penghambat pensinyalan insulin dengan melakukan nitrasi IRS-1, fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) dan Akt, yang merupakan kunci terjadinya translokasi transporter glukosa 4 (GLUT4) ke permukaan sel dan aktivasi transport glukosa dalam miosin (Tchernof & Després, 2013).



Gambar 1 Mekanisme molekular dalam patogenesis resistensi insulin pada otot rangka

Penghambatan ikatan insulin dengan reseptornya, menyebabkan kadar insulin dalam darah terus meningkat atau hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia yang berkepanjangan ini akan mengaktifkan jalur protein kinase mTOR/S6K1 dan menyebabkan resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi IRS-1. Aktivasi jalur protein kinase mTOR ini juga menghambat IRS-1 dari aktivasi fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) dan Akt. PI3K dan Akt merupakan dua efektor metabolisme insulin. Sehingga hal tersebut mengakibatkan resistensi insulin dan penurunan klirens insulin. Siklus umpan balik pada metabolisme ini terjadi di miosit, adiposit, dan hepatosit. Jalur mTOR berperan besar dalam regulasi homeostasis glukosa. Jalur mTOR memodulasi metabolisme insulin terutama pada otot rangka dan adiposity (Marette BA, 2008; Tremblay F et al, 2005; Khamzina et al, 2005). Penurunan klirens insulin yang disebabkan aktivasi jalur mTOR, juga dimediasi oleh ekspresi CEACAM1 yang terganggu. CEACAM1 merupakan regulator klirens insulin yang tersebar di seluruh bagian tubuh. Terdapat hasil dari studi kohort yang menyatakan bahwa klirens insulin penting sebagai penentu sensitivitas insulin (Ye J, 2012). Terdapat hubungan penting antara akumulasi jaringan lemak yang berlebihan dengan terjadinya resistensi insulin, sehingga penilaian sensitivitas insulin juga menjadi hal yang penting. Untuk saat ini, sebagian besar metode kuantitatif untuk menilai sensitivitas insulin terbatas. Salah satu referensi teknik penilaian yang dianjurkan ialah Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp (EHC) dan uji toleransi glukosa intravena. Namun, penggunaannya dalam praktik klinis masih terbatas dikarenakan biaya yang mahal dan cukup memakan waktu. Standar baku emas yang digunakan dalam melakukan penilaian resistensi insulin saat ini ialah EGC. Namun sampai saat ini teknik penilaian EGC belum bisa direkomendasikan dalam praktik klinis. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa Indeks Massa Tubuh (IMT), Lingkar Pinggang (LP), HOMA-IR, kadar insulin plasma puasa, dan kadar kolesterol LDL merupakan prediktor resistensi insulin yang kuat (Ye J, 2012).

Terdapat beberapa manajemen kesehatan yang ditujukan untuk mengurangi berat badan yang secara tidak langsung akan membantu mengurangi resistensi insulin. Antara lain dengan cara diet sehat, melakukan aktivitas fisik dan modifikasi gaya hidup, memberikan edukasi kepada pasien, dan tatalaksana farmakologi pada resistensi insulin.

Simpulan Dan Saran

Obesitas merupakan suatu kondisi patologis yang dapat menyebabkan gangguan morfologis maupun fungsional tubuh. Akumulasi lemak tubuh yang berlebihan sangat relevan untuk menilai resiko perkembangan morbiditas metabolik maupun non-metabolik terkait resistensi insulin. Obesitas memiliki hubungan yang sangat kuat terkait kejadian resistensi insulin. Resistensi insulin dapat berkembang terutama menjadi diabetes mellitus tipe 2. Penatalaksanaan dan pencegahan

Rheza Paleva, Insulin Resistance Mechanisms Related to Obesity, JIKSH Vol 10 No 2 Des 2019

seperti diet sehat, melakukan aktivitas fisik, modifikasi gaya hidup dan lainnya secara tidak langsung memberikan respons dan hasil yang baik terhadap kejadian resistensi insulin.

Daftar Rujukan

- Arterburn DE, Maciejewski ML, Tsevat J. Impact of Morbid Obesity on Medical Expenditures in Adults. *Int J Obes*. 2005; 29:334–9.
- Ashraff S, Siddiqui MA, Carline TE. Obesity and Insulin Resistance: Management in Diabetes. *Turkish J Endocrinol Metab*. 2013; 17(3):57–62.
- Borg S, Persson U, Ödegaard K, Berglund G, Nilsson J-Å, Nilsson PM. Obesity, Survival, and Hospital Costs-Findings from a Screening Project in Sweden. *Value Heal [Internet]*. 2005; 8(5):562–71.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.00048.x>
- Castro AVB, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, Insulin Resistance and Comorbidities - Mechanisms o. 2015;58(6):600–9.
- Item F, Konrad D. Visceral Fat and Metabolic Inflammation: The Portal Theory Revisited. *Obes Rev*. 2012;13(2):30–9.
- Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE, et al. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLOS Comput Biol*. 2009;5(3).
- Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased Activation of the Mammalian Target of Rapamycin Pathway in Liver and Skeletal Muscle of Obese Rats: Possible Involvement in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Endocrinology*. 2005; 146(3):1473–81.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548–56.
- Marette BA. Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Obesity. *Off J Int Chair Cardiometabolic Risk*. 2008;1(1):5–9.
- Prentki M, Nolan CJ. Islet B Cell Failure in Type 2 Diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802–12.
- Salam A. Faktor risiko kejadian obesitas pada remaja. *MKMI*. 2010; 6(3):185–90.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359–404.
- Tremblay F, Krebs M, Dombrowski L, Brehm A, Bernroider E, Roth E, et al. Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability. 2005; 54:2674–84.
- Tremblay F, Gagnon A, Veilleux A, Sorisky A, Marette A. Activation of The Mammalian Target of Rapamycin Pathway Acutely Inhibits Insulin Signaling to Akt and Glucose Transport in 3T3-L1 and Human Adipocytes. *Endocrinology*. 2005;146(3):1328–37.
- Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Expandability, Lipotoxicity and The Metabolic Syndrome - An Allostatic Perspective. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids [Internet]*. 2009;1801(2010):338–49.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2009.12.006>
- Ye J. Role of Insulin in the Pathogenesis of Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets*. 2012;7(1):65–74..