

HUBUNGAN ANTARA KADAR ADIPONEKTIN PLASMA DAN RESISTENSI INSULIN PADA PENDUDUK ASLI DESA TENGANAN PEGRINGSINGAN - KARANGASEM

Ida Bagus Putu Putrawan, Ketut Suastika
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar
e-mail: kick_ben@yahoo.com

ABSTRACT

The association between plasma adiponectin level and insulin resistance (IR), diabetes mellitus (DM)-2, hypertension, and cardiovascular disease have been reported previously. Adiponectin is expressed and produced by adipocyte cells, and plays critical role in the glucose metabolism. IR in the adipose cells increases lipolysis and release free fatty acid (FFA). Furthermore, inactivation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase and finally decreases glucose uptake through disturbance of insulin receptor signaling.

To investigate the association between plasma adiponectin level and IR that was calculated by HOMA-IR, a cross sectional analytic study was conducted in Tenganan region, Bali from December 2007 to January 2008. As many as 80 participants whose age was 18 – 65 years old were involved.

The study involved 38 (47.5%) males and 42 (52.5%) females whose mean of waist circumference (WC) was 78.03 ± 10.88 cm, mean of plasma glucose was 91.73 ± 8.84 mg/dl, median of insulin was 2.70 (2.00 – 17.90) μ IU/ml, median of HOMA-IR was 0.67 (0.38 – 3.71), mean of HDL cholesterol was 58.93 ± 13.73 mg/dl, and mean of triglycerides was 145.64 ± 67.97 mg/dl, systolic blood pressure (SBP) was 70 – 180 mmHg, and diastolic blood pressure (DBP) was 50 – 100 mmHg. In this study, we found significant correlation between plasma adiponectin level and IR ($r = -0.370$; $p < 0.001$). IR also significantly correlation with central obesity ($r = 0.361$; $p < 0.001$), body mass index (BMI) ($r = 0.381$; $p < 0.001$), plasma HDL level ($r = -0.327$; $p = 0.002$), TG ($r = 0.255$; $p = 0.011$), and SBP ($r = 0.198$; $p = 0.039$). On multivariate analysis with multiple logistic regression, only central obesity has independent association with IR ($B = 1.641$; $p = 0.023$). Central obesity and sex were significantly influential to the plasma adiponectin level ($\beta = -1.542$; $p = 0.035$) dan ($\beta = 2.865$; $p < 0.001$) respectively in which mean of the plasma adiponectin level in female (5.610 ± 2.815) was significantly higher than that of male (3.365 ± 2.365 ; $MD = -2.245$; $p < 0.001$). Mean difference to plasma adiponectin level was significantly influential of the plasma HDL level dan TG ($MD = -10.500$; $p < 0.001$) and ($MD = 35.075$; $p = 0.020$) respectively.

Keywords: central obesity, plasma adiponectin level, insulin resistance

PENDAHULUAN

Epidemik obesitas pada perkembangan dunia dalam dua dekade terakhir mengakibatkan peningkatan tajam diabetes tipe 2 (DM-2) dan konsekuensinya terjadi ancaman terhadap morbiditas

dan mortalitas penyakit kardiovaskuler.¹ Di Amerika Serikat, obesitas mengakibatkan kematian 300.000/tahun, dan beban untuk berobat dan kerugian akibat berkurangnya produktifitas lebih dari \$ 100 juta/tahun.² Berdasarkan Survei Kesehatan Nasional tahun 2001 dengan batasan Indek Masa Tubuh (IMT) ≥ 30

kg/m² didapatkan prevalensi obesitas laki-laki adalah 1,1% dan perempuan 3,6%, sedangkan bila memakai batasan ≥ 25 kg/m² prevalensi obesitas pada laki-laki adalah 8,1% dan perempuan 17,1%.³ Obesitas tidak hanya menjadi masalah di kota besar saja, penelitian di Purworejo didapatkan prevalensi 13% perempuan berat badan berlebih dan obes,⁴ sedangkan di Desa Sangsit didapatkan prevalensi obesitas 27,4%.⁵

Obesitas merupakan faktor predisposisi gangguan metabolik yang dikenal sebagai sindrom metabolik (SM), terutama pola obesitas abdominal.⁶ Saat ini telah diketahui dengan baik bahwa sebagai awal DM-2, resistensi insulin (RI) dengan sindrom yang menyertainya, merupakan dasar utama kerentanan terhadap DM-2 dan PJK. Dalam metabolisme jaringan, signaling insulin melalui jalur *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3-K) mengakibatkan ambilan glukosa dimana dalam keadaan RI terjadi hiperglikemia, faktor lain seperti dislipidemia dan hipertensi juga meningkat. Faktor yang berperan terhadap terjadinya SM adalah *nonesterified fatty acids*, sitokin inflamasi, *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), adiponektin, leptin dan resistin.⁷ Resistensi insulin dalam sel lemak mengakibatkan peningkatan lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas (ALB),¹ yang mengakibatkan inaktivasi *mitochondrial pyruvate dehydrogenase* dan akhirnya penurunan ambilan glukosa. Peningkatan kadar ALB dapat menghambat transpor glukosa dan aktivitas *hexokinase*, secara tidak langsung menghambat signaling melalui reseptor insulin. Kadar insulin plasma merupakan *surrogate marker* RI namun masih belum dibakukan karena variasi antar laboratorium klinik. Sekresi insulin puasa berhubungan dengan lemak visceral, tiap peningkatan insulin puasa sebesar 5% pertahun berhubungan dengan penambahan lemak visceral 1 cm² pertahun tanpa dipengaruhi lemak subkutan abdomen. Tiap perbedaan 1 cm² lemak subkutan pada pengukuran awal berhubungan dengan peningkatan insulin puasa 0,2% pertahun.^{8,9} Hubungan antara *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) dan insulin puasa pada subyek non diabetik adalah 0,98.¹⁰

Penduduk Asian Indian berisiko tinggi terhadap DM-2 dan PJK, dan memiliki suatu fenotipe RI, ditandai oleh masa otot rendah, adipositas tubuh atas, dan persentase lemak tubuh tinggi.¹¹ Walaupun RI terjadi dalam keluarga dan mungkin memiliki dasar genetik¹² faktor gaya hidup sering menjadi pencetus proses penyakit kardiometabolik.¹³ Dengan pengaruh cepatnya industrialisasi dan urbanisasi, konsekuensi perubahan gaya hidup yang kurang beraktivitas akan meningkat.^{14,15}

Adiponektin secara spesifik diekspresikan dan diproduksi dalam adiposit dan berperan penting dalam metabolisme glukosa dan RI. Penurunan kadar adiponektin dilaporkan pada pasien-pasien obesitas dan DM-2.^{16,17} Konsentrasi adiponektin plasma, diukur dengan sistem ELISA, didapatkan secara terbalik lebih rendah pada orang obes dibandingkan dengan non obes.¹⁸ Penurunan konsentrasi adiponektin serum juga ditemukan pada pasien PJK, menunjukkan bahwa adiponektin memegang peranan dalam menghambat formasi aterosklerosis, suatu komponen penting dalam terjadinya PJK.^{19,20}

Desa Tenganan Pegringsingan di Kabupaten Karangasem merupakan suatu desa yang penduduknya secara turun temurun tidak tercampur perkawinan dengan penduduk desa atau daerah lain, oleh karena bila terjadi perkawinan dengan penduduk dari luar desa maka mereka harus keluar dan tinggal di luar desa Tenganan Pegringsingan. Penduduk Desa Tenganan Pegringsingan keseluruhan 613 orang, terdiri dari 336 laki-laki dan 277 perempuan, kurang lebih 75% merupakan penduduk dewasa. Di Bali belum pernah dilakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar adiponektin plasma dan RI, disamping juga mengingat populasi yang akan diteliti memiliki keistimewaan sebagai populasi asli Bali, oleh karena itu kami akan mengangkat tema ini sebagai penelitian.

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: apakah terdapat hubungan antara kadar adiponektin plasma dan RI pada penduduk Desa Tenganan Pegringsingan?

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas dapat dirumuskan tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar adiponektin plasma dan RI pada penduduk Desa Tenganan Pegringsingan dan untuk mengetahui korelasi antara kadar adiponektin plasma dan RI, untuk mengetahui pengaruh obesitas, usia, jenis kelamin, dan merokok terhadap RI, untuk mengetahui Pengaruh obesitas, usia, jenis kelamin, dan merokok terhadap kadar adiponektin plasma, untuk mengetahui Pengaruh kadar adiponektin plasma terhadap tekanan darah, kadar HDL plasma dan TG pada penduduk Desa Tenganan Pegringsingan.

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian ini adalah penelitian potong lintang analitik, dengan populasi terget penelitian ini adalah laki-laki dan perempuan umur 18 tahun samapai dengan 65 tahun. Populasi terjangkau adalah penduduk asli Desa Tenganan Pegringsingan, Kecamatan Manggis Karangasem yang berdomisili minimal 6 bulan terakhir, sedangkan sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi terjangkau yang berusia 18 tahun sampai dengan 65 tahun dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian diambil secara random menggunakan bilangan random terhadap *sample frame* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Kriteria inklusi: 1) Penduduk asli Desa Tenganan Pegringsingan – Kecamatan Manggis Karangasem. 2) Berusia 18 tahun sampai dengan 65 tahun. 3) Bersedia ikut dalam penelitian ini yang dinyatakan dengan *informed consent*. Dengan kriteria eksklusi: 1) Sampel yang sampai tiga kali pertemuan tidak dijumpai. 2) Menderita diabetes dan gangguan fungsi ginjal. 3) Memakai obat penurun kadar lemak darah seperti statin dan fibrat, obat anti hipertensi, obat hipoglikemia oral dan suntikan insulin dalam 2 minggu terakhir.

Sebagai variabel tergantung pada penelitian ini adalah resistensi insulin, variabel bebas adalah kadar adiponektin plasma, variabel kendali adalah usia, jenis

kelamin, tekanan darah, kadar glukosa darah, kadar kolesterol HDL, kadar trigliserida dan status perokok yang dikendalikan dengan analisis, dan variabel rambang adalah genetik.

Lingkar pinggang adalah nilai yang didapat dari pengukuran keliling lingkar pinggang sesuai ketentuan WHO.^{21,22} Obesitas abdominal adalah obesitas berdasarkan hasil pengukuran lingkar pinggang dimana didapatkan hasil ≥ 90 cm pada laki-laki dan ≥ 80 cm pada perempuan. Insulin merupakan zat yang dilepaskan oleh sel β pankreas, diukur dengan metode *chemiluminescence* dan alat immulite dengan satuan $\mu\text{IU/ml}$.²³ Resistensi Insulin (RI) diukur dengan menggunakan HOMA.²⁴ Formulanya adalah: $\text{RI} = (\text{Kadar insulin puasa dalam } \mu\text{U/ml} \times \text{Kadar glukosa darah puasa dalam mmol/l})/22,5$. Cara ini memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang mendekati standar baku *hyperinsulinemic euglycemic clamp* untuk mengukur resistensi insulin.²⁵ Adiponektin adalah protein yang secara spesifik diekspresikan dan diproduksi dalam adiposit. Konsentrasi adiponektin plasma diukur dengan sistem ELISA, dalam satuan ng/mL .¹⁸ Semua pemeriksaan laboratorium dikerjakan pada laboratorium Prodia.

Analisis data dilakukan setelah evaluasi ulang data yang terkumpul dan melengkapi data-data yang belum terisi lengkap. Uji normalitas Kolmogorov-smirnov, digunakan untuk menguji apakah data penelitian berdistribusi normal atau tidak. Analisis statistik deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik dan distribusi frekuensi berbagai variabel yaitu usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, lingkar pinggang, tekanan darah, status merokok, kadar insulin puasa, kadar gula darah, kadar adiponektin plasma, kadar kolesterol HDL dan trigliserida. Analisis korelasi pearson digunakan untuk menilai hubungan antara 2 variabel bila data penelitian berdistribusi normal. Analisis korelasi spearman digunakan untuk menilai hubungan antara 2 variabel bila data penelitian tidak berdistribusi normal. Analisis regresi logistik digunakan untuk menjelaskan setiap efek independen

dari setiap variabel terhadap resistensi insulin. Analisis t-test digunakan untuk mengetahui hubungan antara kadar adiponektin plasma dengan kadar HDL plasma, TG, dan tekanan darah. Analisis statistik menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan.

HASIL

Variabel yang diperiksa pada penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, berat badan, lingkar pinggang, IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, status merokok, glukosa darah puasa, kadar insulin puasa, resistensi insulin (HOMA-IR), kadar adiponektin plasma, serum kreatinin, kadar kolesterol HDL, dan trigliserida. Untuk mengetahui apakah variabel berdistribusi normal dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov (KS). Variabel yang berdistribusi normal disajikan dalam rerata (*mean*) \pm simpang baku (SB) dan variabel yang tidak berdistribusi normal disajikan dalam median dan nilai minimum-maksimum. Variabel yang berdistribusi normal dilakukan uji statistik parametrik sedangkan yang tidak berdistribusi normal dilakukan uji statistik nonparametrik yang sesuai.

Karakteristik Subyek Penelitian

Telah dilakukan pemeriksaan terhadap 80 subyek penelitian yang terdiri dari 38 orang laki-laki dan 42 orang perempuan, dengan usia antara 18 – 65 tahun, perokok 25 orang dan bukan perokok 55 orang, lingkar pinggang 53,00 – 102,50 cm, tekanan darah sistolik 70 – 180 mmHg, tekanan darah diastolik 50 – 100 mmHg, kadar insulin puasa 2,00 – 17,90 μ IU/ml, gula darah puasa 78,00 – 123,00 mg/dl, HOMA-IR 0,38 – 3,71, kadar adiponektin plasma 1,00 – 12,33 mg/dl, kolesterol HDL 32,00 – 96,00 mg/dl, trigliserida 48,00 – 369 mg/dl dan kreatinin serum 0,60 – 1,30 mg/dl. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n = 80)

Variabel	Rerata \pm SB atau median (minimum – maksimum)	Uji K-S
Jenis kelamin (%)		
-Laki-laki	47,5	
-Perempuan	52,5	
Statu merokok (%)		
-Merokok	31,3	
-Tidak merokok	68,7	
Umur (th)	41,90 \pm 12,17	p = 0,859
Lingkar pinggang (cm)	78,03 \pm 10,88	p = 0,998
Insulin puasa (μ IU/ml)	2,70 (2,00 – 17,90)	p < 0,001*
Gula darah puasa (mg/dl)	91,73 \pm 8,84	p = 0,192
Kol-HDL (mg/dl)	58,93 \pm 13,73	p = 0,853
Trigliserida (mg/dl)	145,64 \pm 67,97	p = 0,098
Adiponektin plasma (μ g/dl)	4,54 \pm 2,87	p = 0,079
IMT (kg/m ²)	23,14 \pm 4,05	p = 0,974
HOMA-IR	0,67 (0,38 – 3,71)	p < 0,001*
TD sistolik (mmHg)	110 (70 – 180)	p = 0,023*
TD diastolik (mmHg)	70 (50 – 100)	p = 0,027*
Kreatini serum (mg/dl)	0,88 \pm 0,17	p = 0,088

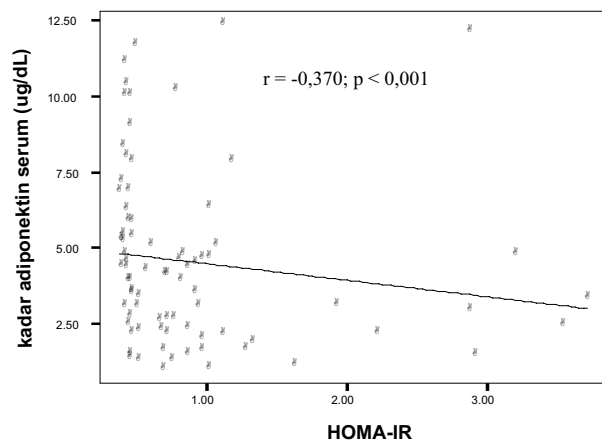
Keterangan: *, distribusi data tidak normal; kol, kolesterol; IMT, indek massa tubuh; SB, simpang baku; TD, tekanan darah

Korelasi antara Kadar Adiponektin Plasma dan Resistensi Insulin

Pada penelitian ini dari analisis bivariat Spearman's didapatkan korelasi bermakna antara kadar adiponektin plasma dan RI ($r = -0,370$; $p < 0,001$). Korelasi antara kadar adiponektin plasma dan RI dapat dilihat pada gambar berikut ini (Gambar 1).

Pada penelitian ini dengan analisis bivariat Spearman's, didapatkan RI juga berhubungan secara bermakna dengan obesitas sentral yang diukur dengan LP ($r = 0,361$; $p < 0,001$), IMT ($r = 0,381$; $p < 0,001$), kadar HDL plasma ($r = -0,327$; $p = 0,002$), TG ($r = 0,255$; $p = 0,011$), dan tekanan darah sistolik ($r = 0,198$;

p = 0,039), dan tidak didapatkan hubungan bermakna dengan umur, jenis kelamin, dan status merokok.



Gambar 1. Korelasi antara kadar adiponektin plasma dan resistensi insulin (HOMA-IR)

Setelah dilakukan analisis regresi logistik terhadap beberapa faktor yang berpengaruh terhadap hubungan antara kadar adiponektin plasma dan RI, ternyata hanya obesitas sentral (LP) yang berpengaruh bermakna dengan RI, sedangkan kadar adiponektin plasma dan IMT tidak berpengaruh bermakna dengan RI. Hasil analisis regresi logistik antara beberapa faktor yang berpengaruh terhadap RI terdapat dalam Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Pengaruh beberapa faktor terhadap RI

Variabel	RI (HOMA-IR)		p
	B	IK 95%	
Kadar adiponektin plasma	-0,753	0,172 – 1,292	0,144
Obesitas sentral (LP)	1,641	1,252 – 21,260	0,023
IMT	0,919	0,895 – 7,028	0,080

Keterangan : IK, interval kepercayaan; LP, lingkaran pinggang; IMT, indeks massa tubuh.

Pengaruh Obesitas, Usia, Jenis Kelamin, dan Merokok terhadap Kadar Adiponektin Plasma

Pada penelitian ini, dari analisis regresi logistik didapatkan bahwa obesitas sentral dan jenis kelamin berpengaruh secara bermakna terhadap kadar adiponektin plasma ($\beta = -1,542$; p = 0,035) dan ($\beta = 2,865$; p < 0,001), sedangkan umur dan status merokok tidak berpengaruh bermakna terhadap kadar adiponektin plasma. Hasil analisis regresi logistik pengaruh beberapa faktor terhadap kadar adiponektin plasma dapat dilihat dalam Tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. Pengaruh beberapa faktor terhadap kadar adiponektin plasma

Variabel	Kadar adiponektin plasma		p
	B	IK 95%	
Obesitas sentral (LP)	-1,542	0,051 – 0,896	0,035
Umur	0,124	0,352 – 3,635	0,836
Jenis kelamin	2,865	3,764 – 81,822	< 0,001
Merokok	-0,006	0,200 – 4,946	0,994

Keterangan: IK, interval kepercayaan; LP, lingkaran pinggang

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar adiponektin plasma pada perempuan ($5,610 \pm 2,815$) lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki ($3,365 \pm 2,365$). Setelah dilakukan uji beda rerata, didapatkan bahwa terdapat perbedaan secara bermakna rerata kadar adiponektin plasma antara perempuan dan laki-laki (MD = -2,245; IK 95% = -3,427 – -1,063; p < 0,001).

Pengaruh Beda Rerata Kadar Adiponektin Plasma terhadap Tekanan Darah, kadar HDL Plasma dan TG

Pada penelitian ini, dari analisis t-test didapatkan adanya pengaruh secara bermakna beda rerata kadar adiponektin plasma terhadap kadar HDL plasma dan trigliserida. Hasil analisis pengaruh beda rerata kadar adiponektin plasma terhadap kadar HDL plasma dan TG dapat dilihat dalam Tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Pengaruh beda rerata kadar adiponektin plasma terhadap beda rerata kadar HDL plasma, dan TG

Variabel	Kadar adiponektin plasma				p
	Rendah (M ± SB)	IK 95%	MD	IK 95%	
Kadar HDL	53,68 ± 12,43	64,18 ± 13,08	-10,500	-16,179 – -4,821	0,035
Trigliserida	163,18 ± 63,07	128,10 ± 68,93	35,075	5,666 – 64,484	0,994

Keterangan: TD, tekanan darah; HDL, *high density lipoprotein*; TG, trigliserida; M, *mean*; SB, simpang baku; MD, *mean difference*; IK, interval kepercayaan

Pada penelitian ini tekanan darah baik sistolik maupun diastolik tidak berdistribusi normal sehingga digunakan uji Mann-Whitney. Dari uji Mann-Whitney didapatkan kadar adiponektin plasma tidak berpengaruh secara bermakna terhadap tekanan darah sistolik maupun diastolik ($Z = -1,554$; $p = 0,120$) dan ($Z = -0,856$; $p = 0,329$) berurutan.

P E M B A H A S A N

Korelasi antara Kadar Adiponektin Plasma dan Resistensi Insulin

Jaringan lemak saat ini diketahui mengekspresikan dan menghasilkan berbagai peptida bioaktif yang disebut adipokin yang bekerja baik secara lokal (autokrin atau parakrin) maupun sistemik (endokrin).²⁶ Adiponektin merupakan adipokin utama dalam patobiologi dari SM. Termasuk perkembangannya dalam efek pleotropik dalam mensensitisasi insulin, antidiabetik, antiaterogenik, antiinflamasi, dan antioksidan. Beberapa faktor telah diteliti untuk mengetahui perannya dalam menentukan konsentrasi adiponektin dalam sirkulasi, termasuk genetik polimorfisme, jenis kelamin, hormon, sensitivitas insulin, adipositas, dan etnis.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan terbalik secara bermakna antara kadar adiponektin plasma dan RI ($r = -0,370$; $p < 0,001$). Setelah dilakukan analisis logistik linier terhadap faktor-faktor yang berpengaruh

terhadap RI didapatkan obesitas yang diukur dengan lingkaran pinggang berpengaruh secara bermakna terhadap RI ($B = 1,641$; $p = 0,023$), sedangkan kadar adiponektin plasma dan IMT tidak menunjukkan pengaruh secara bermakna terhadap kadar adiponektin. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti lain yang menghubungkan antara kadar adiponektin plasma dan RI yang diukur dengan HOMA seperti pada Tabel 5 berikut.

Tabel 5. Beberapa penelitian tentang korelasi antara kadar adiponektin plasma dengan resistensi insulin

Peneliti	Jenis penelitian	Subyek	Hasil
Daimon M, <i>et al</i>	kohort	N = 1.023 (♂), 769(♀)	
Juli 2003		NGT: 1.458 IGT: 246 DM-2: 88	$r = -0,274$; $p < 0,01$ $r = -0,327$; $p < 0,01$ $r = -0,333$; $p < 0,01$
Hanley AJG, <i>et al</i>	potong-lintang	N = 239(♂), 324(♀)	$r = -0,29$; $p < 0,0001$
Desember 2003		non DM	
Gavrila A, <i>et al</i>	potong-lintang	N = 121 (♀)	$\beta = -0,37$; $p < 0,001$
Oktober 2003			
Kim C, <i>et al</i>	potong-lintang	N = 124 (non DM obes), 112 (DM obes)	$r = -0,185$; $p = 0,010$
Juli 2006			

Keterangan: NGT, *normal glucose tolerance*; IGT, *impaired glucose tolerance*; DM, diabetes melitus

Pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis regresi logistik pengaruh kadar adiponektin plasma dan IMT terhadap RI tidak bermakna, hanya obesitas sentral yang masih berpengaruh secara bermakna terhadap RI. Kadar adiponektin plasma mulai menurun pada awal fase dari patogenesis diabetes, secara paralel dengan peningkatan adipositas dan menurunnya SI sebelum terjadinya hiperglikemia.²⁷ Hubungan negatif antara adiponektin dan HOMA-IR, insulin puasa atau kadar gula darah masih tetap signifikan setelah dilakukan penyesuaian untuk umur, status menopause, kadar estrogen, dan masa lemak ($\beta = -0,31$; $0,01 > p \geq 0,001$),

tetapi tidak signifikan setelah dilakukan penyesuaian untuk LP dan rasio LP terhadap lingkar pinggul ($\beta = -0,20$; $p > 0,05$), ini mengesankan bahwa hubungan antara adipositas sentral dan RI dimediasi, paling tidak sebagian oleh adiponektin.²⁸ Masih tetap didapatkan adanya pengaruh yang signifikan obesitas sentral terhadap RI setelah dilakukan analisis regresi logistik pada penelitian ini, mengesankan bahwa obesitas sentral (LP), bukan IMT yang merupakan prediktor independen positif terjadinya RI melalui penurunan kadar adiponektin plasma.

Obesitas, khususnya obesitas sentral, merupakan faktor utama sebagai dasar RI. RI dalam sel lemak mengakibatkan peningkatan lipolisis dan pelepasan ALB.¹ RI terjadi sebagai hasil dari oksidasi ALB, mengakibatkan inaktivasi *mitochondrial pyruvate dehydrogenase* dan akhirnya penurunan ambilan glukosa. Peningkatan kadar ALB dapat menghambat transpor glukosa dan aktivitas *hexokinase*, secara tidak langsung ALB menghambat signaling melalui reseptor insulin. Pada obesitas terjadi peningkatan pelepasan ALB ke dalam sistem porta sehingga jaringan adiposa lebih resisten terhadap efek metabolik insulin dan lebih sensitif terhadap hormon lipolitik.²⁹ Adanya peningkatan ALB ke hepar akan mengurangi ikatan insulin terhadap hepatosit dan mengganggu aksi insulin sehingga produksi glukosa hepatic meningkat dan mengakibatkan defek ambilan dan oksidasi ALB oleh otot rangka.³⁰

Pada penelitian ini setelah dilakukan analisis regresi logistik terhadap beberapa faktor yang berpengaruh terhadap RI, tidak didapatkan pengaruh secara bermakna kadar adiponektin plasma terhadap RI. Hal ini dapat dijelaskan bahwa adiponektin ada dalam rentang kompleks multimer yang luas dalam plasma dan bergabung melalui domain kolagennya membentuk tiga bentuk oligomerik utama adiponektin: LMW-trimer, MMW-hexamer, dan HMW-12-to-18-mer.^{31,32} Dari struktur ini, hanya HMW yang memiliki bioaktivitas, fungsi dari bentuk yang lain belum diketahui.

Penelitian oleh Hara K, *et al.*³³ terhadap 298 pasien yang dirawat di Tokyo University Hospital untuk menjalani pengobatan diabetes atau angiografi koroner. Dengan modifikasi kriteria diagnosis dari NCEP-ATP III untuk SM menggunakan batasan titik potong lingkar pinggang 85 cm untuk laki-laki dan 95 cm untuk perempuan, sesuai rekomendasi untuk populasi Jepang oleh IDF. HOMA-IR digunakan untuk menentukan RI pada 171 subyek (110 laki-laki dan 61 perempuan), HOMA-IR $> 2,5$ ditentukan sebagai RI (*Japanese guideline* untuk pengobatan DM). Mendapatkan adanya hubungan secara terbalik antara kadar adiponektin plasma total dan HOMA-IR ($p = 0,0280$) pada 171 laki-laki dan perempuan, kadar adiponektin HMW ($p = 0,0035$) dan nilai HMWR (rasio kadar adiponektin HMW terhadap adiponektin total) ($p = 0,0008$) juga berhubungan terbalik dengan HOMA-IR pada 110 laki-laki. Pada 61 perempuan didapatkan kecenderungan terjadi penurunan kadar adiponektin plasma total dan untuk kadar adiponektin HMW atau nilai HMWR berhubungan dengan peningkatan nilai HOMA-IR. Nilai HMWR secara signifikan berhubungan terbalik dengan HOMA-IR, meskipun setelah dilakukan penyesuaian untuk umur, jenis kelamin, dan IMT ($p = 0,0304$) atau penyesuaian untuk IMT saja ($p = 0,0389$) pada 171 laki-laki dan perempuan, ini mengesankan bahwa hubungan antara nilai HMWR dan HOMA-IR independen terhadap hubungan antara IMT dan HOMA-IR. Terjadi hal yang kontras, hubungan signifikan secara statistik antara adiponektin total dan HOMA-IR hilang setelah dilakukan penyesuaian untuk umur, jenis kelamin, dan BMI ($p = 0,227$) atau penyesuaian untuk BMI saja ($p = 0,249$) pada 171 laki-laki dan perempuan. Hasil ini menunjukkan superioritas dari nilai HMWR terhadap kadar adiponektin total untuk memprediksi adanya RI.

Pengaruh Obesitas, Usia, Jenis Kelamin, dan Merokok terhadap Kadar Adiponektin Plasma

Pada penelitian ini, dari analisis regresi logistik didapatkan bahwa obesitas sentral dan jenis

kelamin berpengaruh secara bermakna terhadap kadar adiponektin plasma, sedangkan umur dan status merokok tidak berpengaruh bermakna terhadap kadar adiponektin plasma. Hasil ini konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya yang mendapatkan hubungan bermakna antara kadar adiponektin plasma dengan umur ($\beta = -0,529$; $p = 0,006$), jenis kelamin ($\beta = -0,254$; $p = 0,030$) pada 124 (27 laki-laki dan 97 perempuan) subyek non diabetes obes.³⁴

Dalam suatu penelitian potong-lintang terhadap etnik Hispanik (452 laki-laki dan 662 perempuan) dan etnik Amerika-Afrika (223 laki-laki dan 299 perempuan), analisis bivariat mendapatkan hubungan antara adiponektin plasma dan LP ($r = -0,39$; $p < 0,0001$), IMT ($r = -0,29$; $p < 0,0001$), tidak berhubungan dengan umur ($r = 0,01$; $p > 0,05$).³⁵ Penelitian potong lintang yang melibatkan 705 orang laki-laki, 262 orang perempuan di Jepang, umur 30 – 65 tahun, IMT $22,5 \pm 2,9$ kg/m². Konsentrasi adiponektin serum diukur dengan metode ELISA, RI diperkirakan dengan HOMA-IR. Konsentrasi adiponektin serum pada perempuan ($13,5 \pm 7,9$ μ g/ml) secara signifikan lebih tinggi dari laki-laki ($7,2 \pm 4,6$ μ g/ml). Kadar adiponektin serum berkorelasi negatif dengan IMT, tekanan darah sistolik dan diastolik, glukosa darah puasa, insulin, HOMA-IR, kolesterol total, TG, kolesterol LDL, dan berkorelasi positif dengan kolesterol HDL. Hubungan antara kadar adiponektin serum dan insulin, HOMA-IR ($r = 0,339$; $p < 0,0001$).³⁶

Adipositas seperti yang dilaporkan sebelumnya berhubungan secara terbalik dengan adiponektin plasma pada penduduk Jepang,¹⁸ Pima Indiana dan Kaukasian.³⁷ Etiologi penurunan ekspresi mRNA adiponektin dalam jaringan adipose dan rendahnya kadar adiponektin serum yang terjadi pada subyek obesitas masih harus dijelaskan seluruhnya, tetapi hal ini mungkin terjadi berkenaan dengan meningkatnya ekspresi dari TNF- α , yang menurunkan ekspresi adiponektin dan sekresinya dari adiposit *in vitro*.²⁸

Jenis kelamin berpengaruh dalam fungsi metabolisme dan endokrin dari organ adiposa.

Perempuan memiliki persentase lebih besar lemak tubuh dari pada laki-laki.³⁸ Peningkatan adipositas pada perempuan berkaitan dengan ukuran sel lemak yang lebih besar, peningkatan stimulasi lipolisis, peningkatan sintesis TG dalam depot ini.³⁹ Penemuan ini mengesankan bahwa hormon pada perempuan berperan secara signifikan dalam perbedaan depot antar jenis kelamin ini, mengakibatkan perbedaan dalam metabolisme adiposit. Estrogen merupakan kandidat jelas dan mungkin memediasi beberapa perbedaan dalam metabolisme adiposit in. Dimorfisme seksual juga berkaitan dengan perbedaan distribusi kompleks adiponektin dalam sirkulasi.³¹ Testosteron secara selektif menurunkan pelepasan bentuk adiponektin-HMWb.⁴⁰

Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan bermakna antara adiponektin plasma dengan umur dan status merokok, berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan adanya hubungan antara adiponektin plasma dan umur [(std β) = 0,19; $p = 0,04$], menjadi signifikan lemah setelah dilakukan penyesuaian untuk BMI ($p = 0,06$), dan lemak tubuh ($p = 0,10$). Jadi ini masih mungkin dimana penelitian yang dilaporkan sebelumnya berhubungan dengan umur berkenaan dengan perubahan komposisi tubuh. Hal yang sama, penelitian sebelumnya juga tidak didapatkan adanya hubungan bermakna dengan merokok.^{28,41} Pada penelitian ini terdapat kelemahan tentang status merokok yang hanya didasarkan pada merokok atau tidak merokok, tidak dilakukan pengukuran secara kuantitatif, seperti jumlah batang rokok perhari, jenis rokok filter atau tidak, dan lamanya merokok.

Pengaruh Beda Rerata Kadar Adiponektin Plasma terhadap tekanan Darah, Kadar HDL Plasma dan TG

Pada penelitian ini, dari analisis t-test didapatkan adanya pengaruh secara bermakna beda rerata kadar adiponektin plasma terhadap kadar HDL plasma dan trigliserida, tetapi tidak berpengaruh secara bermakna terhadap tekanan darah sistolik maupun diastolik.

Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya, adanya hubungan antara adiponektin dan kadar HDL ($\beta = 0,42$; $p < 0,001$) dan TG ($\beta = -0,19$; $0,05 > p \geq 0,01$), hubungan ini masih tetap signifikan setelah disesuaikan untuk umur, status menopause dan kadar estrogen,²⁸ penelitian lain mendapatkan hubungan antara adiponektin dan kadar HDL ($r = 0,50$; $p < 0,001$), dan TG ($r = -0,27$; $p = 0,04$), tetapi tidak berhubungan secara signifikan dengan tekanan darah dan setelah dilakukan analisis regresi multivariat kadar HDL masih tetap berhubungan signifikan ($\beta = 0,38$).⁴²

Pada penelitian terhadap 1114 orang Hispanik dan 522 orang African-American, didapatkan adanya hubungan antara kadar adiponektin dengan tekanan darah sistolik ($r = -0,10$; $p < 0,05$) dan tekanan darah diastolik ($r = -0,11$; $p < 0,0001$), kadar HDL ($r = 0,39$; $p < 0,0001$) dan TG ($r = -0,17$; $p < 0,0001$). Hasil penelitian ini dan hasil-hasil penelitian sebelumnya mengesankan bahwa adiponektin mungkin memiliki efek independen terhadap metabolisme lipoprotein hepatic. Kemungkinan lain, hubungan ini dapat dijelaskan melalui peningkatan aktivitas ligan PPAR- α oleh adiponektin. Aktivitas PPAR- α diketahui mempengaruhi ekspresi gen yang mengkode protein yang berperan dalam metabolisme HDL.³⁵

KESIMPULAN

Dari hasil-hasil dalam penelitian ini dapat diajukan beberapa kesimpulan bahwa terdapat korelasi terbalik secara bermakna antara kadar adiponektin plasma dan RI. Selain itu kadar adiponektin plasma bukan merupakan faktor independen terhadap RI, sedangkan obesitas sentral merupakan faktor independen terhadap RI. Sementara obesitas sentral dan jenis kelamin berpengaruh secara bermakna terhadap kadar adiponektin plasma dan kadar adiponektin plasma berpengaruh secara bermakna terhadap kadar HDL plasma dan trigliserida.

Beberapa saran yang dapat kami sampaikan dari penelitian ini antara lain untuk mengetahui hubungan

antara adiponektin dan RI, diperlukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan antara rasio kadar adiponektin HMW terhadap kadar adiponektin plasma total dan RI. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan antara kadar adiponektin plasma dan merokok, dengan melakukan pengukuran kuantitatif jumlah rokok perhari, jenis rokok filter atau tidak dan lamanya merokok.

DAFTAR RUJUKAN

1. Nigro J, Osman N, Anthony M, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrine Reviews* 2006;27(3):242-59.
2. Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Bouse JB, Polansky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.p.1619-41.
3. Surkesnas. National household health survey morbidity study: NCD risk factors in Indonesia 2001. Available from: http://www.who.int/ncd_surveillance. Accessed on: 16th July 2005.
4. Nawi Ng, Stenlund H, Bonita R, Hakimi M, Wall S, Weinehall L. Preventable risk factors for noncommunicable diseases in rural Indonesia: prevalence study using WHO steps approach. *Buletin of the World Health Organization* 2006;84:305-13.
5. Suastika K, Budhiarta AA, Sutanegara IN, Aryana IGPS, Saraswati IMR, Gotera W. Epidemiology study of metabolic syndrome in rural population in Bali. *International Journal of Obesity* 2004;28:s55-9.
6. McTernan P, Kumar S. Pathogenesis of obesity-related type 2 diabetes. In: Barnett AH, Kumar S, editors. *Obesity and diabetes*. England: John Wiley & Sons; 2004.p.49-78.
7. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2595-600.
8. Huang TK, Johnson MS, Gower BA, Goran MI. Effect of changes in fat distribution on the rates

- of change of insulin response in children. *Obes Res* 2002;90:21-8.
9. Bruns CM, Kemnitz JW. Sex hormones, insulin sensitivity, and diabetes mellitus. *ILAR Journal* 2004;45(2):160-9.
 10. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975-80.
 11. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V. Low risk threshold for acquired diabetogenic factors in Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:189-95.
 12. Ramachandran A, Snehalatha C, Mohan V, Bhattacharyya PK, Viswanathan M. Decreased insulin sensitivity in offspring whose parents both have type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990;7:331-4.
 13. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American heart association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension and obesity in the young committee and the diabetes committee. *Circulation* 2003;107:1448-53.
 14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
 15. Ramachandran A, Snehalatha C, Baskar ADS, Mary S, Sathish Kumar CK, Selvam S, et al. Temporal changes in prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance associated with life style transition occurring in the rural population in India. *Diabetologia* 2004;47:860-5.
 16. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-9.
 17. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003;26:2383-8.
 18. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
 19. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S. Osaka CAD study group: coronary artery disease: association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
 20. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL. Low Plasma Adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005;111:747-53
 21. WHO. The World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life. France: Sasag; 2002.
 22. McCarthy HD, Jarrett KV, Emmett PM, Roger I, the ALSPAC Study Team. Trends in waist circumference in young British Children: a comparative study. *Int J Obes* 2005;29:157-62.
 23. Clark PM. Assay for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;35:541-64.
 24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Tracher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
 25. Haffner SM. Cardiovascular risk factots and the prediabetic syndrome. *Ann Med* 1996;28:363-70.
 26. Despres JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *European Heart Journal* 2006;Supplements 8(Supl B):B4-12.
 27. Hanley AJG, Connelly PW, Harris SB, and Zinman B. Adiponectin in a native Canadian population experiencing rapid epidemiological transition. *Diabetes Care* 2003;26:3219-25.

28. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4823-31.
29. Eckel R, Grundy S. Insensitivity to insulin and obesity: the underlying cause. *Diabetes Voice* 2006;51:28-30.
30. Shaker J, Barnett A. Diabetes, obesity and cardiovascular disease; therapeutic implications. In: Barnett AH, Kumar S, editors. *Obesity and Diabetes*. England: John Wiley & Sons; 2004. p.167-200.
31. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073-85.
32. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003;278:40352-63.
33. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, et al. Measurement of the high molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:1357-62.
34. Kim C, Park J, Kang E, Ahn C, Cha B, Lim S, et al. Comparison of body fat composition and serum adiponectin levels in diabetic obesity and non-diabetic obesity. *Obesity* 2006;14:1164-71.
35. Hanley AJG, Bowdren D, Lynne E, Wagenknecht, Balasubramanyam A, Langfeld C, et al. Association of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol* 2007;92:2665-71.
36. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index and serum, in the Japanese population. *Clinical Science* 2002;103:137-142.
37. Weyer C, Funahashi T, Arita Y. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-35.
38. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:499-502.
39. Fried SK, Leibel RL, Eden NK, Kral JG. Lipolysis in intraabdominal adipose tissue of obese women and men. *Obese Res* 1993;1:443-8
40. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:18073-080.
41. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol. Metab* 2005;90:5677-83.
42. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004;53:585-90.