

Rasio *Triglyceride / High Density Lipoprotein-Cholesterol* dan Resistensi Insulin sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Jefri Sandika¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin ataupun keduanya. Salah satu faktor risiko terjadinya DM adalah resistensi insulin, yang merupakan ketidakmampuan insulin untuk melakukan fungsi *uptake* dan utilisasi glukosa. Penyebab kedua terbanyak DM tipe 2 adalah dislipidemia, atau yang disebut dengan diabetes dislipidemia. Pada dislipidemia terjadi peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Fraksi lipid yang berperan dalam patogenesis DM adalah trigliserida (TG) dan *high density lipoprotein* (HDL). Trigliserida adalah fraksi lipid yang terdiri dari tiga molekul asam lemak, yang diproduksi dari *free fatty acids* (FFA) di liver dan sebagian di intestinal. *High-density lipoproteins* adalah kompleks sistem metabolik yang berfungsi sebagai makrofag untuk menghilangkan kolesterol dari dinding-dinding arteri. Salah satu pemeriksaan yang dapat menjadi indikator resistensi insulin adalah rasio trigliserida dan kadar *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C). Pengukuran dilakukan dengan membagi konsentrasi TG dengan HDL-C, dengan rasio TG/HDL-C yang memiliki risiko adalah lebih dari 3. Hubungan antara rasio TG/HDL-C dan insidensi DM Tipe 2 diperkirakan akibat disfungsi sel β . Rasio TG/HDL-C digunakan sebagai penanda lipotoksitas sel β yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin dan peningkatan apoptosis sel β akibat peningkatan konsentrasi trigliserida. Hipertrigliseridemia dan rendahnya kadar HDL menandai terjadinya diabetes dislipidemia.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Faktor Risiko, Resistensi Insulin

Triglyceride / High Density Lipoprotein-Cholesterol Ratio and Insulin Resistance as Type 2 Diabetes Mellitus Risk Factors

Abstracts

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that occurs due to abnormal insulin secretion, abnormal working insulin or both. One of the risk factors for DM is insulin resistance, which is the inability of insulin to perform the function of uptake and glucose utilization. The second most common cause of type 2 diabetes is dyslipidemia, or which is called diabetes dyslipidemia. In dyslipidemia there is an increase or decrease in plasma lipid fractions. Lipid fractions that play a role in the pathogenesis of DM are triglycerides (TG) and high density lipoprotein (HDL). Triglycerides are lipid fractions consisting of three fatty acid molecules, which are produced from free fatty acids (FFA) in the liver and some in the intestine. High-density lipoproteins are complex metabolic systems that has function as macrophages to remove cholesterol from artery walls. One examination that can be an indicator of insulin resistance is the ratio of triglycerides and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. Measurements were made by dividing the concentration of TG with HDL-C, with the TG/HDL-C ratio having a risk is more than 3. The relationship between the TG/HDL-C ratio and the incidence of Type 2 DM is estimated to be due to β cell dysfunction. The TG/HDL-C ratio is used as a marker of β cell lipotoxicity which results in a decrease in insulin secretion and an increase in β cell apoptosis due to increased triglyceride concentrations. Hypertriglyceridemia and low levels of HDL indicate the occurrence of diabetes dyslipidemia.

Keywords: Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, Risk Factors

Korespondensi: Jefri Sandika, alamat: Jl. Dr. Sutomo No. 40 Penengahan Kedaton, HP: 081271598593, e-mail: jefrisandika87@gmail.com

Pendahuluan

Resistensi insulin merupakan salah satu faktor penyebab utama terjadinya diabetes melitus (DM) tipe 2 selain oleh karena penurunan sekresi insulin endogen.¹ Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, prevalensi DM secara nasional meningkat bila dibandingkan dengan data pada tahun 2013, yaitu dari 6,9% menjadi 8,5%.²

Sensitivitas insulin diukur berdasarkan kerja metabolik insulin yang ditentukan oleh faktor genetik dan lingkungan. Saat terjadi

resistensi insulin akan terjadi mekanisme kompensasi berupa hiperinsulinemia yang lama kelamaan akan mengakibatkan disfungsi sel beta pankreas dan berujung pada DM.³

Metode baku emas pemeriksaan resistensi insulin adalah dengan *glucose clamp technique* yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1979. Namun pemeriksaan ini sangat kompleks, memakan waktu dan invasif sehingga tidak menjadi pemeriksaan yang rutin dilakukan. Seiring waktu, *homeostasis model assessment* (HOMA-IR) dikembangkan untuk

mengukur derajat resistensi insulin dan fungsi sel beta pankreas. Walaupun hasil pemeriksaan HOMA-IR sangat baik, namun tidak banyak tersedia di tempat-tempat praktik umum karena harga yang mahal.¹

Salah satu indikator resistensi insulin yang banyak diteliti adalah rasio trigliserida (TG) dan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C). Pada penderita DM, abnormalitas lipid dapat dilihat dari peningkatan kadar TG atau penurunan kadar HDL-C.^{4,5} Penelitian menunjukkan peningkatan rasio TG/HDL-C berhubungan dengan penurunan sensitifitas insulin dan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular.^{6,7}

Isi

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin, atau keduanya.⁸ Beratnya gejala yang dirasakan penderita DM tergantung pada tipe dan durasinya. Sebegini besar penderita DM asimtomatik pada tahun-tahun awal. Keluhan klasik yang dikeluhkan penderita DM adalah poliuria, polidipsi, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Adapun keluhan lain yang dapat dirasakan antara lain lemah badan, kesemutan, gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita.⁹

Penegakkan diagnosis DM dapat dilakukan melalui pemeriksaan:

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (puasa asupan kalori minimal 8 jam), atau
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 100 mg/dL pada waktu dua jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).¹⁰

Patogenesis DM dapat menyangkut tujuh organ, yaitu:

1. Sel beta pankreas
Adanya kegagalan fungsi sel beta pankreas dalam sekresi insulin.
2. Sel lemak

Peningkatan FFA akan memicu glukoneogenesis, mengganggu sekresi insulin, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot.

3. Liver
Resistensi insulin memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (*hepatic glucose production* atau HGP) meningkat.
4. Otot
Adanya gangguan kinerja insulin multiple di intramioselular akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.
5. Usus
Terjadi defisiensi hormone *glucagon-like polypeptide 1* atau GLP-1 dan resisten terhadap hormone *gastric inhibitory polypeptide* atau GIP.
6. Ginjal
Terjadinya peningkatan ekspresi gen *Sodium Glucose co-Transporter 2* atau SGLT-2.
7. Otak
Adanya *feedback* atau kompensasi resistensi insulin sehingga terjadi hyperinsulinemia.¹⁰

Penumpukan sel lemak atau dislipidemia adalah penyebab kedua terbanyak DM tipe 2 setelah kegagalan fungsi sel beta pankreas. Diabetes melitus yang dipicu oleh dislipidemia disebut diabetes dislipidemia.¹¹ Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang dapat terjadi yaitu, kenaikan kadar kolesterol total; kolesterol LDL; trigliserida dan penurunan kolesterol HDL.¹²

Fraksi lipid yang berperan dalam patogenesis DM adalah TG dan HDL. Trigliserida terdiri dari tiga molekul asam lemak, yang mana ketersediaan asam lemak di sirkulasi atau yang disebut *free fatty acids* atau FFA memerankan peran penting dalam produksi trigliserida di liver dan sebagian di intestinal.¹³ *High-density lipoproteins* adalah suatu kompleks sistem metabolik yang mempunyai fungsi makrofag untuk menghilangkan kolesterol dari dinding-dinding arteri.¹⁴

Abnormalitas lipid serum atau dislipidemia adalah keadaan yang umum ditemukan pada populasi DM. Kondisi hipertrigliseridemia dan kadar HDL rendah lebih sering ditemukan dibandingkan hiperkolesterolemia. Peningkatan trigliserida serum tidak berhubungan dengan kondisi hiperglikemia, namun akibat hiperinsulinemia (kompensasi resistensi insulin) yang berkorelasi dengan kadar trigliserida serum.¹³ Penelitian menunjukkan bahwa seseorang dengan hiperlipidemia tiga kali lebih berisiko menderita DM tipe 2 dibandingkan dengan seseorang dengan kadar lipid normal.¹⁵

Dislipidemia memberikan efek patologis pada fungsi sel beta pankreas pada individu non diabetes berupa memicu terjadinya apoptosis melalui mekanisme peningkatan produksi *ceramide* dan nitrit.¹⁶ Mekanisme lain yang terjadi adalah hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia mengurangi sekresi insulin dengan menghambat oksidasi glukosa melalui pengurangan aktivitas *pyruvate dehydrogenase* (PDH) dan meningkatkan aktivitas PDH kinase.¹⁷

Selain pemeriksaan berkala berat badan, lingkar perut, dan kadar glukosa, rekomendasi menyebutkan bahwa bagi orang dewasa (umur berapapun) harus melaksanakan skrining DM jika memiliki kadar trigliserida > 250 mg/dL dan/atau kadar HDL-C < 35 mg/dL.¹⁸ Pemeriksaan tambahan yang tak kalah penting adalah rasio trigliserida dan kadar HDL-C. Pengukuran dilakukan dengan membagi konsentrasi TG dengan HDL-C. rasio TG/HDL-C yang memiliki risiko adalah lebih dari 3. Rasio trigliserida dan kadar HDL-C berkorelasi dengan sensitivitas insulin dan mungkin digunakan untuk mengidentifikasi seseorang yang berisiko mengalami resistensi insulin.^{19,20}

Resistensi insulin merupakan gangguan metabolik sebagai ketidakmampuan insulin untuk melakukan fungsi *uptake* dan utilisasi glukosa. Resistensi insulin umumnya dihubungkan dengan kanker, penyakit kardiovaskular, metabolik, serta otak. Hipertrigliseridemia dan kadar HDL-C yang rendah berperan penting dalam patogenesis resistensi insulin dan sindroma metabolik.²¹ Pemeriksaan penanda lipid dapat menjadi alat diagnosis dini yang akurat pada resistensi insulin jika tidak adanya penunjang diagnosis berupa *hyperinsulinemic euglycemic clamp* sebagai *gold standart* untuk diagnosis

resistensi insulin dan *homeostatis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) sebagai pemeriksaan penunjang alternatif.²²

Pemeriksaan rasio trigliserida terhadap HDL-C ini memiliki kelebihan yaitu mudah diakses, mudah dilakukan dan terpercaya. Pemeriksaan rasio TG/HDL-C dipengaruhi berbagai hal yaitu jenis kelamin dan etnis. Perbedaan jenis kelamin ini berpengaruh terhadap mobilisasi, metabolisme, dan penyimpanan lemak pada tubuh. Pada perempuan yang mengalami peningkatan rasio TG/HDL-C akan lebih mudah terjadi DM Tipe 2 yang dapat dilihat melalui hasil OGTT.²³

Kadar TG yang tinggi dan kadar HDL-C yang rendah diketahui berhubungan dengan resistensi insulin. Rasio TG/HDL-C berkaitan secara signifikan dengan penyimpanan glukosa yang dimediasi oleh insulin, mampu mengidentifikasi resistensi insulin dan memicu risiko terjadinya DM Tipe 2. Hubungan antara rasio TG/HDL-C dan insidensi DM Tipe 2 diperkirakan terjadi akibat disfungsi sel β . Mekanisme potensial mengindikasikan rasio TG/HDL-C sebagai penanda lipotoksitas sel β yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin dan peningkatan apoptosis sel β akibat peningkatan konsentrasi trigliserida. Peningkatan trigliserida berbanding lurus terhadap kejadian prediabetes.²⁴

Obesitas sentral merupakan salah satu indikator terjadinya resistensi insulin. Pengukuran lingkar pinggang, rasio pinggang terhadap pinggul, dan rasio pinggang terhadap tinggi badan merupakan pengukuran untuk menentukan obesitas sentral dengan hasil pengukuran lingkar pinggang sebagai indikator paling sensitif. Pada individu dengan lingkar pinggang yang lebih besar umumnya memiliki lemak visceral yang lebih banyak dan lebih rentan terkena penyakit kronis akibat resistensi insulin dibandingkan dengan individu yang memiliki lingkar pinggang lebih pendek dengan IMT yang sama.²⁵

Peningkatan kadar trigliserida plasma berhubungan dengan DM Tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler. Mutasi gen lipoprotein lipase memiliki peran penting dalam terjadinya dislipidemia pada pasien DM Tipe 2. Peningkatan trigliserida dan resistensi insulin akan berhubungan dengan penurunan kadar HDL-C. Pada individu dengan rasio TG/HDL-C yang sangat tinggi terjadi peningkatan TG secara ekstrem diikuti dengan kadar HDL-C

yang normal menggambarkan terjadinya defisiensi lipoprotein lipase. Hal ini menandai terjadinya diabetes dislipidemia.²³

Log (TG/HDL-C) berhubungan kuat dengan diameter partikel LDL dan dinamakan *atherogenic index of plasma* (AIP) sebagai indeks indirek diameter partikel LDL-C. Rasio TG/HDL-C yang meningkat akan menyebabkan partikel LDL-C menjadi lebih kecil dan lebih padat sehingga dapat berpengaruh terhadap terjadinya aterosklerosis dan resistensi insulin terhadap penyakit kardiovaskular. Peningkatan rasio TG/HDL-C akan memicu usaha lebih untuk meningkatnya sensitivitas insulin.²⁵

Pada keadaan resistensi insulin terjadi proses dislipidemia atherogenik melalui peningkatan sekresi VLDL dan apolipoprotein lainnya seperti apoB yang mengandung partikel lipoprotein sebagai hasil peningkatan sirkulasi FFA ke hepar. Hal ini juga dapat terjadi sebagai efek supresif insulin pada sekresi apoB dalam keadaan degradasi apoB atau inhibisi aktivitas transfer protein TG mikrosomal. Melalui proses transfer kolesterol ester, TG akan ditransfer dari VLDL menjadi HDL untuk membentuk partikel *TG-rich HDL* yang nantinya akan melalui proses hidrolisis oleh lipase hepar dan dibersihkan secara cepat oleh plasma. Kolesterol ester yang serupa akan ditransfer pula dari VLDL menjadi LDL lalu membentuk LDL yang lebih padat dan berukuran lebih kecil. Gangguan pada proses klirens lipid dan lipoprotein dapat berperan dalam proses ini.²⁶

Pemeriksaan rasio TG/HDL-C bermanfaat pada pasien yang memiliki risiko diabetes sehingga dapat dilakukan intervensi seperti modifikasi gaya hidup yang dapat memperlambat progresivitas prediabetes menjadi diabetes dan mencegah komplikasi penyakit. Pengukuran resistensi insulin dan disfungsi sel β (S_i dan DI) juga dapat menjadi prediktor insidensi diabetes walaupun belum diaplikasikan secara klinis.²⁷

Ringkasan

Diabetes melitus adalah suatu sindrom yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat kelainan sekresi insulin, kelainan fungsi insulin atau campuran keduanya. Salah satu penyebab resistensi insulin adalah abnormalitas profil lipid serum atau dislipidemia yang terjadi pada pasien DM. Hal ini ditandai dengan kenaikan kadar kolesterol

total, kolesterol LDL dan trigliserida serta penurunan kolesterol HDL.

Kadar TG yang tinggi dan kadar HDL-C yang rendah berhubungan dengan resistensi insulin. Rasio TG/HDL-C berkaitan secara signifikan dalam mengidentifikasi resistensi insulin dan memicu risiko terjadinya DM Tipe 2. Hubungan antara rasio TG/HDL-C dan insidensi DM Tipe 2 diperkirakan terjadi akibat disfungsi sel β .

Pemeriksaan rasio TG/HDL dapat digunakan untuk pemeriksaan dini resistensi insulin pada individu yang memiliki risiko DM. Pemeriksaan ini dinilai lebih mudah diakses dan dilakukan sehingga dapat dilakukan intervensi awal yang baik pada pasien.

Simpulan

Nilai rasio TG/HDL-C berhubungan dengan resistensi insulin pada DM tipe 2. Hal ini dapat dijadikan salah satu upaya deteksi dini pada individu yang memiliki risiko terjadinya DM untuk mencegah komplikasi yang lebih parah.

Daftar Pustaka

1. Ren X, Chen Z, Zheng S, Han T, Li Y, Liu W, Dkk. Association between triglyceride to HDL-C ratio (TG/HDL-C) and insulin resistance in chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. PLoS ONE. 2016; 11(4):1-13.
2. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
3. Pineda CA. Metabolic syndrome: definition, history, criteria. Colomb Med. 2008; 39:96-106.
4. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. Metabolism. 2014; 64:1467-79.
5. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: where are we? Diabetologia. 2015; 58:886-99.
6. Baez-Duarte BG, Zamora-Ginez I, Gonzalez-Duarte R. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. Gac Med Mex. 2017; 153:140-5.
7. Yang SH, Du Y, Li XL. Triglyceride to HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in diabetics with coronary disease. Am J Med Sci. 2017; 354(2):117-24.

8. Chatterjee S, Davies MJ. Current management of diabetes mellitus and future directions in care. *Postgrad Med J*. 2015; 91:612-21.
9. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015; 6(6):850-67.
10. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Indonesia: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.
11. Schofield JD, Liu Y, Balakhrisna PR, Malik RA. Diabetes dyslipidemia. *Diabetes Ther*. 2016; 7:203-19.
12. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia. Indonesia: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.
13. Tsutomu H. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25: 771-82.
14. Girona J, Amigo N, Ibarretxe D, Plana N, Borjabad CR, Heras M, Ferre R, Dkk. HDL triglycerides: a new marker of metabolic and cardiovascular risk. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3151):1-10.
15. Chen GY, Li L, Dai F, Li XJ, Xu XX, Fan JG. Prevalence of and risk factors for type 2 diabetes mellitus in hyperlipidemia in china. *Med Sci Monit*. 2015; 21:2476-84.
16. Zheng S, Xu H, Zhou H, Ren X, Han T, Chen Y, Dkk. Associations of lipid profiles with insulin resistance and beta cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation. *Plos One*. 2017; 12(2):1-11.
17. Zheng S, Zhou H, Han T, Li Y, Zhang Y, Liu W, Dkk. Clinical characteristics and beta cell function in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with different levels of serum triglyceride. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15(21):1-7.
18. American Diabetes Association. Diabetes care: standards of medical care in diabetes. Arizona: American Diabetes Association; 2019.
19. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, Dkk. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*. 2011; 34(8):1869-74.
20. González-Chávez A, Simental-Mendieta LE, Elizondo-Argueta S. Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. *Cir Cir*. 2011; 79:126-31.
21. Torres BP, Huamanchumo CJT, Pastor DU, Poma MG, Alcantara HL, Palacios SP, Dkk. High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 18(1):1-22.
22. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care*. 2012; 35(7):1605-10.
23. Armanto J, Reaven G, Ruby R. Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio identifies accentuated cardio-metabolic risk. *American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015:1-18.
24. Young KA, Maturu A, Lorenzo C, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Chen YDI, Dkk. The triglyceride to high density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance, β -cell function, and diabetes in hispanics and african americans. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2019; 33(2):118-22.
25. Ren X, Chen Z, Zhang S, Han T, Li Y, Liu W, Dkk. Association between triglyceride to hdl-c ratio (TG/HDL-C) and insulin resistance in chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2016; 11(4): 1-13.
26. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Shaish A, Harats D. Triglycerides and hdl cholesterol: stars or second leads in diabetes?. *Diabetes Care*. 2009; 32(2):373-7.
27. Owei I, Umekwe N, Wan J, Dagogo-Jack S. Plasma lipid levels predict dysglycemia in a biracial cohort of nondiabetic subjects: potential mechanism. *Experimental Biology and Medicine*. 2016; 241(17): 1961-7.