

# BIOMARKER PENGGANTI HOMA-IR UNTUK MENDETEKSI RESISTENSI INSULIN

Anggelia Puspasari<sup>1,2</sup>, Citra Maharani<sup>1,2</sup>, Rosdiana Mus<sup>2,4</sup>, Pramudji Hastuti<sup>2</sup>,  
Ahmad Hamim Sadewa<sup>2</sup>, Ika Setyawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan, Universitas Jambi, Jambi, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.

<sup>3</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.

<sup>4</sup>Program Diploma Teknik Laboratorium Medik, Fakultas Farmasi, Teknologi Rumah Sakit dan Informatika, Universitas Mega Rezky, Makassar, Indonesia.

Email: [Anggeliahaditirtono@gmail.com](mailto:Anggeliahaditirtono@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background** Standard insulin resistance (IR) marker now available was HOMA-IR which is expensive and not available widely as routine test so surrogated marker was needed. Adiposity excess, glucose and lipid metabolism marker were the three metabolic risk strongly correlated with IR. Epidemiology study found triglyceride glucose index (TyG), visceral adiposity index (VAI) dan lipid accumulation product (LAP) could predict HOMA-IR. Adding the 3<sup>rd</sup> metabolic risk such adiposity excess to TyG index gained discrimination value to predict IR. To the best of our knowledge this study never been held before in Javanese, Indonesia. Aims of this study was to investigated ability of the three index as single or combination to predict IR in Indonesia.

**Methods** study design was cross sectional with 184 participants. IR describe as HOMA-IR more than 75 percentiles for each gender. Spearman correlation and receiver operating characteristic (ROC) was construct to recognized ability of the metabolic index to predict IR. Standard mathematical equation was used to calculated HOMA-IR, TyG, VAI and LAP. Addition of excess of adiposity marker to TyG, add glucose to VAI and LAP as multiply function was used to investigate the triple metabolic risk simultaneously.

**Result** Combine index have higher correlation and AUC than single index. Value of LAP have higher correlation and AUC than TyG and VAI. Combination of TyG index have higher correlation than other combination indeks. The acceptable discrimination index signed by AUC > 0.7 to predict IR reach by TyG\*BMI, TyG\*WC, TyG\*WtHR, TyG\*VF and LAP\*glucose. The highest AUC reach by TyG\*WtHR. **Conclusion** we suggest TyG with combine of excess adiposity and LAP\*glucose mention above could be used as surrogated marker to recognize IR in Javanese, Indonesia. This combination index acceptable but not as good as HOMA-IR to predict IR.

**Keyword:** Surrogated marker, Insulin resistance, TyG Index, VAI, LAP index, HOMA-IR.

**ABSTRAK**

**Latar belakang** Standar biomarker resistensi insulin adalah HOMA-IR. Pemeriksaan ini relatif mahal dan tidak tersedia sebagai pemeriksaan rutin di Indonesia, sehingga biomarker pengganti diperlukan. Kelebihan lemak tubuh, kadar glukosa dan profil lemak darah merupakan tiga risiko metabolik berkorelasi kuat dengan RI. Studi epidemiologi menunjukkan nilai triglyceride glucose indeks (TyG), *visceral adiposity indeks* (VAI) dan *lipid accumulation product* (LAP) erat kaitannya dengan *homeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) Penambahan risiko metabolik ketiga (TyG\*antropometri) dapat meningkatkan nilai diskriminasi untuk mendeteksi RI. Studi tersebut masih terbatas pada populasi Asia khususnya Indonesia.

**Tujuan** penelitian ini untuk mengamati korelasi dan derajat diskriminasi TyG, VAI dan LAP sebagai indeks tunggal maupun kombinasi untuk memprediksi RI pada etnis Jawa di Indonesia.

**Metode** penelitian potong lintang diikuti oleh 184 subjek. RI didefinisikan sebagai nilai HOMA-IR lebih dari persentil 75 berdasarkan jenis kelamin. Uji korelasi Spearman dan nilai *area under curve* (AUC) dari kurva *receiver operating characteristic* (ROC) digunakan untuk menilai kemampuan diskriminasi prediksi RI.

**Hasil** penelitian ini menunjukkan kombinasi indeks memiliki nilai korelasi dan luas AUC yang lebih tinggi daripada indeks tunggal. Indeks LAP memiliki nilai korelasi dan AUC yang lebih tinggi dibandingkan TyG dan VAI. Indeks kombinasi TyG dan antropometri memiliki nilai korelasi dan AUC yang lebih tinggi dibandingkan indeks kombinasi lainnya. Diskriminasi indeks yang dapat diterima untuk memprediksi resistensi insulin dicapai oleh TyG\*BMI, TyG\*WC, TyG\*WtHR, TyG\*VF dan LAP\*glukosa. Diskriminasi indeks tertinggi dicapai oleh TyG\*WtHR. **Kesimpulan** Kombinasi TyG dengan BMI, WC, WtHR, VF dan LAP\*glukosa merupakan kandidat biomarker untuk mendeteksi RI pada etnis Jawa di Indonesia. Kombinasi indeks ini menjanjikan sebagai biomarker pengganti meskipun tidak sebaik HOMA-IR untuk memprediksi RI.

**Kata Kunci:** *Biomarker pengganti, resistensi insulin, Indeks TyG, VAI, Indeks LAP, HOMA-IR.*

---

## PENDAHULUAN

Resistensi insulin merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar insulin. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan lemak. Kondisi RI meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas akibat sindroma metabolik, diabetes mellitus (DM) tipe II serta penyakit kardiovaskuler. Deteksi dini RI sangat penting untuk pencegahan dan tatalaksana penyakit degeneratif terkait dengan RI.<sup>1-3</sup>

*Euglycemia clamp* merupakan baku emas untuk diagnosis RI, akan tetapi pemeriksaan ini sangat mahal, bersifat invasif dan membutuhkan keahlian khusus. Nilai HOMA-IR kemudian menggantikan *euglycemia clamp* untuk mendeteksi RI. Akan tetapi tidak semua fasilitas kesehatan memiliki sumberdaya untuk memeriksa kadar insulin plasma sebagai komponen perhitungan HOMA-IR. Pemeriksaan kadar insulin merupakan pemeriksaan yang relatif mahal di Indonesia. Biomarker pengganti yang lebih murah dan tersedia luas akan tetapi tetap akurat untuk memprediksi RI sangat dibutuhkan.<sup>4,5</sup>

Kelebihan kapasitas penyimpanan lemak adiposit dapat mengganggu persinyalan insulin. Gangguan persinyalan insulin merupakan salah satu penyebab RI. Resistensi insulin menyebabkan penurunan ambilan glukosa oleh jaringan, peningkatan glukoneogenesis oleh hepar dan lipolisis adiposit. Hal tersebut selaras dengan studi yang menyatakan bahwa nilai antropometri yang menggambarkan kapasitas penyimpanan lemak, profil lipid dan glukosa darah merupakan tiga risiko metabolik yang berkorelasi kuat dengan RI.<sup>6</sup>

Studi terdahulu menemukan indeks metabolik yang mengkalkulasikan penanda kelebihan penyimpanan lemak, profil lemak dan glukosa darah memiliki nilai diskriminasi yang baik sebagai biomarker untuk memprediksi RI. Indeks TyG, VAI and LAP merupakan beberapa diantaranya.<sup>7-9</sup> Ketiga indeks tersebut hanya menyertakan dua dari tiga risiko metabolik yang erat kaitannya dengan RI. Lebih lanjut studi terbaru pada populasi Korea dan Taiwan menunjukkan penambahan BMI, WC dan WtHR sebagai nilai antropometri yang menggambarkan kelebihan kapasitas penyimpanan lemak pada indeks TyG meningkatkan nilai diskriminasi untuk memprediksi RI.<sup>10,11</sup>

Kombinasi biomarker yang telah disebutkan menjanjikan sebagai biomarker yang lebih murah, tersedia luas dan dapat menggantikan HOMA-IR untuk memprediksi RI. Sejauh studi kepustakaan yang dilakukan penulis prediksi RI menggunakan kombinasi indeks belum pernah dipublikasikan dengan subjek etnis Jawa di Indonesia. Berdasarkan hal diatas peneliti tertarik melakukan analisis kemampuan kombinasi pengukuran antropometri dan indeks TyG, kadar glukosa dan VAI dan LAP sebagai biomarker pengganti HOMA-IR untuk memprediksi RI pada populasi Indonesia khususnya etnis Jawa.

## METODE

### ***Rancangan penelitian dan rekrutmen***

#### ***subjek***

Penelitian ini merupakan studi potong lintang dan bagian dari topik penelitian "Polymorphism of NAMPT, FTO and LPL pada penderita MetS di Yogyakarta,

Indonesia". Skrining populasi dilakukan di Yogyakarta pada tahun 2018-2019. Subjek merupakan etnis Jawa, berusia 20-70 tahun, menandatangani lembar persetujuan keikutsertaan penelitian setelah mendapatkan informasi tentang tujuan dan pelaksanaan penelitian. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah penderita diabetes mellitus, mengkonsumsi obat antihiperlipidemia, antidiabetes secara teratur selama 3 bulan berturut-turut, wanita hamil dan menyusui. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite etik penelitian medis dan kesehatan Fakultas kedokteran, kesehatan masyarakat dan keperawatan Universitas Gadjah Mada dengan nomor izin etik KE/FK/0761/EC/2018.

#### **Pengukuran antropometri, tekanan darah dan metabolite plasma.**

Lingkar pinggang atau WC diukur dengan pita ukur terkalibrasi berdasarkan patokan anatomi sirkumferensia yang terletak pada garis tengah iga terbawah dan spina iliaka anterior superior. Rasio lingkar pinggang terhadap tinggi badan atau WtHR dihitung berdasarkan WC (cm)/ TB (cm). Nilai IMT dihitung dari  $\text{weight (kg)/height}^2(\text{m})$ . *Visceral fat* diukur dengan Bioelectrical impedance meter (BIA dari Omron<sup>R</sup>). Tekanan darah sistolik dan diastolik diukur dua kali pada posisi duduk dengan jeda 5 menit menggunakan sphygmomanometer terkalibrasi.

Sampel darah vena diambil sebanyak 5 ml dari V. *Antecubiti* setelah 8-10 jam puasa. Glukosa plasma puasa, TG, kolesterol total dan HDL diukur dengan teknik kolorimetri ezimatik berdasarkan manual

prosedur auto-analyzer (Cobas c111 analyzer with protocol of Glucose HK, HDL cholesterol Gen4, Triglycerides, Cholesterol Gen2 from Roche Diagnostik<sup>R</sup>). Insulin plasma puasa diukur dengan ELISA (Human Insulin ELISA, Calbiotech<sup>R</sup>) dan pengulangan dua kali secara random untuk mengkonfirmasi hasil. Nilai HOMA-IR dihitung dengan rumus  $\text{insulin plasma puasa (IU/mL)} \times \text{plasma glucose puasa (mmol/L)} \text{ dibagi by } 22.5$ . Nilai HOMA-IR digunakan sebagai biomarker standar RI. Resistensi insulin didefinisikan sebagai nilai HOMA-IR lebih dari persentil 75 berdasarkan jenis kelamin.

Indeks TyG dihitung berdasarkan persamaan  $\text{Ln (TG (mg/dL)} \times \text{glukosa plasma puasa/2 (mg/dL))}$ . Indeks LAP dihitung berdasarkan formula  $(\text{WC}-65) \times \text{TG}$  untuk laki-laki dan  $(\text{WC}-58) \times \text{TG}$  untuk perempuan. Indeks VAI dihitung berdasarkan formula  $(\text{WC}/(39.68+(1,88 \times \text{BMI})) \times (\text{TG}/1.03) \times (1.31/\text{HDL})$  untuk laki-laki dan  $(\text{WC}/(36.58+(1,89 \times \text{BMI})) \times (\text{TG}/0.81) \times (1.52/\text{HDL})$  untuk perempuan. Trigliseride dan glukosa dirubah dalam satuan mmol/L untuk indeks LAP, VAI dan kombinasi kedua indek dengan glukosa.

#### **Analisis statistik**

Distribusi normal data dengan skala numerik diuji dengan Kolmogrov-Smirnov. Data dengan distribusi tidak normal ditransformasi dengan log 10, bila setelah transformasi distribusi tetap tidak normal dilakukan uji beda dengan Mann-Whitney. Data tersebut disajikan sebagai nilai median (min-max). Data dengan distribusi normal dilakukan uji beda dengan *independent t-test*

dan disajikan sebagai mean  $\pm$  standar deviasi (SD). Uji beda dilakukan pada grup resistensi insulin dan grup dengan normal. Korelasi antara HOMA-IR dan indeks metabolik diuji dengan korelasi Spearman dikarenakan asumsi normalitas dan linieritas tidak terpenuhi. Luas AUC dihitung berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC), luas AUC digunakan untuk menilai kemampuan dikriminasi setiap indeks untuk memprediksi RI. Nilai AUC 0.7-0.8 merupakan nilai prediksi yang dapat diterima untuk memprediksi RI. Nilai p <0.05 menunjukkan signifikan secara statistik.

## HASIL

### Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik dasar subjek penelitian terlihat pada tabel 1. Total 184 orang berpartisipasi pada penelitian ini. Subjek dengan resistensi insulin sebanyak 45 orang dan yang memiliki indeks HOMA-IR normal sebanyak 139 orang. Usia subjek dengan resistensi insulin lebih tua akan tetapi tidak bermakna secara statistik (Tabel 1).

Subjek perempuan yang mengikuti penelitian ini lebih banyak dibandingkan laki-laki. Nilai antropometri IMT, lingkar pinggang, WtHR, presentase lemak visceral lebih tinggi pada kelompok resistensi insulin dan bermakna secara statistik (Tabel 1)

Glukosa puasa, insulin plasma puasa, HOMA-IR, tekanan darah, trigliserida, total kolesterol lebih tinggi sedangkan HDL lebih rendah pada kelompok resistensi insulin. Indeks TyG, LAP, VAI dan kombinasi dengan risiko metabolik lain lebih tinggi pada

### Nilai korelasi dan diskriminasi indeks

kelompok resistensi insulin. Hal tersebut bermakna secara statistik (Tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian**

Karakter	Non RI, n=139	RI, n=45	Nilai p
Usia (tahun)	41.78 (20.46-68.21)	48.92 (23.56-65.70)	0.123*
Laki-laki	58	19	
Perempuan	81	26	0.953**
IMT	25.82 $\pm$ 4.71	29.30 $\pm$ 4.65	<0.001
WC (cm)	85.98 $\pm$ 11.13	95.37 $\pm$ 10.56	<0.001
WtHR	0.55 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.72	<0.001
VF (%)	9.47 (2.00-25.00)	14.08 (5.50-30.00)	<0.001*
FPG (mg/dL)	70.32 $\pm$ 16.97	81.25 $\pm$ 16.84	<0.001
Insulin (IU)	6.34 (1.21-14.04)	13.93 (8.47-39.85)	<0.001*
HOMA-IR	1.097 (0.23-1.98)	2.65 (1.98-7.57)	<0.001*
TG (mg/dL)	126.27 (34.88-530.00)	156.48 (24.46-378.83)	0.033*
HDL-C (mg/dL)	40.40 $\pm$ 9.51	39.25 $\pm$ 7.60	0.579
VAI	2.34 $\pm$ 1.55	2.98 $\pm$ 2.02	0.026
VAI*glukosa	1.77 $\pm$ 1.44	2.42 $\pm$ 1.54	0.013
LAP	36.70 $\pm$ 27.83	63.48 $\pm$ 48.80	<0.001
LAP*glukosa	9705.26 (764.76-70862.23)	18373.37 (4376.91-97457.48)	<0.001*
TyG	8.26 $\pm$ 0.53	8.58 $\pm$ 0.64	0.001
TyG*IMT	213.24 $\pm$ 41.54	251.98 $\pm$ 47.72	<0.001
TyG*WC	710.52 $\pm$ 107.68	819.98 $\pm$ 123.44	<0.001
TyG*WtHR	5.22 $\pm$ 0.75	4.51 $\pm$ 0.69	<0.001
TyG*VF	78.69 $\pm$ 42.50	122.26 $\pm$ 57.08	<0.001

\* Uji Man-Whitney, data tidak terdistribusi normal setelah transformasi.\*\* Uji chi-square, skala pengukuran variable kategorik. FPG, fasting plasma glucose; HDL, *high density lipoprotein*; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; IMT, indeks massa tubuh; LAP, *lipid accumulation product*; RI, resistensi insulin; SE, *standard error of B*; OR, *odds ratio*; TC, total kolesterol; TD, tekanan darah; TG, trigliserida; TyG, *triglyceride glucose indeks*, VAI, *visceral adiposity indeks*; VF, *visceral fat*; WC, *waist circumference*; WtHR, *waist to height ratio*.

Uji korelasi dilakukan untuk melihat kekuatan dan arah hubungan HOMA-IR dan indeks metabolik. Uji korelasi yang digunakan adalah *Spearman rank*.

**Table 2. Korelasi HOMA-IR dengan indeks metabolik**

Parameter	Nilai p	r
VAI	<0.001	0.271
VAI*glukosa	<0.001	0.318
LAP	<0.001	0.453
LAP* glukosa	<0.001	0.519
TyG indeks	<0.001	0.356
TyG*IMT	<0.001	0.567
TyG*WC	<0.001	0.537
TyG*WtHR	<0.001	0.538
TyG*VF	<0.001	0.524

Uji korelasi dengan Spearman rank. HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; IMT, indeks massa tubuh; LAP, *lipid accumulation product*; r, koefisien korelasi; TyG, *triglyceride glucose indeks*, VAI, *visceral adiposity indeks*; VF, *visceral fat*; WC, *waist circumference*; WtHR, *waist to height ratio*.

Korelasi positif lemah dengan HOMA-IR ditunjukkan oleh VAI, VAI\*glukosa dan TyG. Korelasi tersebut bermakna secara statistik dengan nilai  $p < 0.001$ . Korelasi positif sedang dengan HOMA-IR ditunjukkan oleh LAP, kombinasi indeks (TyG) dengan BMI, WC, WtHR dan lemak visceral dengan HOMA-IR. Nilai korelasi bermakna secara statistik dengan nilai  $p < 0.00$ . Nilai korelasi tertinggi ditunjukkan oleh TyG\*BMI (Table 2).

Kekuatan diskriminasi setiap indeks metabolik dan kombinasinya dilakukan dengan mengkonstruksi kurva ROC. Luas AUC dari ROC dibandingkan secara non parametrik untuk melihat kekuatan diskriminasi. Semua Indeks memiliki nilai  $AUC > 0.5$  dan signifikan secara statistik dengan nilai  $p < 0.05$  (Tabel 3).

**Table 3. Luas AUC dari ROC setiap indeks metabolik untuk memprediksi resistensi insulin**

Parameter	AUC	Nilai p	95%CI
VAI	0.605	0.035	0.511-0.699
VAI*glukosa	0.666	0.001	0.577-0.755
LAP	0.696	<0.001	0.610-0.781
LAP*glukosa	0.737	<0.001	0.655-0.819
TyG indeks	0.663	0.001	0.571-0.755
TyG*IMT	0.735	<0.001	0.656-0.815
TyG*WC	0.745	<0.001	0.665-0.825
TyG*WtHR	0.755	<0.001	0.675-0.835
TyG*VF	0.734	<0.001	0.650-0.818

AUC, *area under curve*; CI, *confident interval*; IMT, indeks massa tubuh; LAP, *lipid accumulation product*; TC, total kolesterol; TD, tekanan darah; TG, trigliserida; TyG, *triglyceride glucose indeks*, VAI, *visceral adiposity indeks*; VF, *visceral fat*; WC, *waist circumference*; WtHR, *waist to height ratio*.

Luas nilai AUC pada indeks tunggal lebih dari 0.5, akan tetapi tidak satupun indeks tunggal dengan nilai  $AUC > 0.7$ . Nilai  $AUC > 0.7$  menunjukkan nilai diskriminasi yang dapat diterima pada suatu uji diagnostik. Luas area AUC indeks tunggal paling tinggi ditunjukkan oleh LAP diikuti TyG dan VAI.

Kombinasi indeks menunjukkan nilai  $AUC > 0.7$  kecuali VAI\*glukosa. Hal ini berarti LAP\*glukosa, TyG\*IMT, TyG\*WC, TyG\*WtHR dan TyG\*VF memiliki nilai AUC yang dapat diterima untuk memprediksi RI. Nilai AUC tertinggi dicapai oleh TyG\*WtHR untuk memprediksi RI, kombinasi indeks ini memiliki nilai diskriminasi terbaik dibandingkan kombinasi indeks metabolik lainnya (Tabel 3.)

## PEMBAHASAN

Patofisiologi RI melibatkan kelebihan kapasitas penyimpanan lemak menyebabkan perubahan metabolisme glukosa dan lemak. Ketiga risiko metabolik tersebut memprediksi

resistensi insulin lebih baik bila dihitung secara bersamaan telah dibuktikan pada studi epidemiologi di Korea dan Taiwan.<sup>10,11</sup> Hasil serupa juga ditunjukkan pada penelitian ini. Kombinasi indeks metabolik yang menyertakan ketiga risiko metabolik memiliki nilai diskriminasi yang lebih tinggi untuk memprediksi resistensi insulin dibandingkan indeks metabolik tunggal atau indeks yang menyertakan dua risiko metabolik. Nilai diskriminasi yang dapat diterima pada suatu uji diagnostik berkisar 0.7-0.8.<sup>12</sup> Nilai AUC dalam kisaran ini dicapai oleh LAP\*glucose, TyG\*BMI, TyG\*WC, TyG\*WtHR dan TyG\*VF untuk memprediksi IR. Hal tersebut juga didukung peningkatan nilai korelasi indeks kombinasi dibandingkan indeks tunggal.

Kemaknaan kombinasi indeks yang menyertakan ketiga komponen risiko metabolik dapat dijelaskan berdasarkan patofisiologi resistensi insulin. Peningkatan massa lemak abdomen terutama lemak visceral menyebabkan pelepasan asam lemak bebas, sitokine proinflamasi yang dapat mengganggu persinyalan insulin. Gangguan persinyalan insulin menyebabkan keadaan resistensi insulin. Peningkatan asam lemak bebas karena kegagalan hambatan lipolisis pada RI memicu peningkatan glukoneogenesis, sintesis TG dan produksi lipoprotein densitas rendah yang kaya TG. Lebih lanjut peningkatan asam lemak bebas merupakan umpan balik positif bagi kelanjutan kondisi RI. Hal tersebut menyebabkan tampilan klinis berupa: (1) hiperglikemia yang juga disebabkan dari penurunan ambilan glukosa oleh jaringan; (2) hipertrigliseridemia yang juga disebabkan oleh penurunan konsentrasi lipoprotein lipase

pada jaringan perifer; dan (3) penurunan kadar HDL dikarenakan densitas HDL menjadi lebih rendah dan klirens HDL meningkat.<sup>6,13</sup>

Indeks LAP dan TyG memiliki kemampuan diskriminasi yang lebih baik dibandingkan VAI untuk memprediksi resistensi insulin. Temuan serupa juga dilaporkan oleh studi populasi Eropa dan Asia. Studi tersebut melaporkan nilai AUC indeks VAI paling rendah dibandingkan TyG dan LAP untuk memprediksi prediabetes dan resistensi insulin.<sup>7,8</sup> Seluruh indeks menyertakan komponen plasma TG dan pengukuran WC, sedangkan VAI menyertakan HDL sebagai tambahan TG dan WC. Nilai WC dan TG yang berbeda bermakna dan nilai HDL yang tidak berbeda bermakna antara kelompok resistensi insulin dan normal menjelaskan nilai AUC indeks VAI lebih rendah dibandingkan indeks LAP dan TyG. Studi epidemiologi melaporkan kadar plasma HDL yang rendah tanpa karakteristik klinis RI kerap ditemui meskipun hipertrigliserida dan plasma HDL rendah merupakan temuan yang juga sering dijumpai pada RI.<sup>14</sup>

Indeks kombinasi TyG dan WtHR memiliki kemampuan diskriminasi yang lebih baik dibandingkan kombinasi dengan IMT, WC dan lemak visceral sebagai penanda kelebihan adiposity. Nilai WtHR pada populasi Asia memiliki performa yang lebih bagus untuk menggambarkan risiko kardiometabolik dibandingkan WC. Hal tersebut dikarenakan WC tidak dapat merefleksikan efek tinggi badan terhadap risiko kardiometabolik meskipun merepresentasikan massa lemak

abdomen.<sup>15,16</sup> Presentase lemak visceral abdomen lebih dikaitkan dengan resistensi insulin.<sup>17</sup> Akan tetapi pada populasi ini nilai diskriminasi lemak visceral tidak lebih baik dibandingkan WtHR. Hal ini dimungkinkan karena presentase lemak visceral yang diukur adalah keseluruhan lemak visceral dan metode BIA bukan merupakan baku emas pengukuran lemak visceral abdomen.<sup>18</sup> Meskipun nilai indeks kombinasi TyG dan IMT memiliki korelasi paling baik dengan RI akan tetapi nilai AUC dibawah nilai indeks TyG\*WC dan TyG\*WtHR. Nilai IMT yang semakin tinggi tidak selalu menggambarkan nilai massa adiposit yang tinggi, karena berat badan tidak membedakan massa lemak dan massa jaringan selain lemak. Studi epidemiologi juga membuktikan bahwa kemampuan diskriminasi IMT untuk memprediksi risiko kardiometabolik lebih rendah dibandingkan WC dan WtHR.<sup>15,16,18</sup>

Nilai *cut off point* pada penelitian ini menggunakan persentil 75 pada subjek non diabetes. *Cut off point* yang didapatkan lebih rendah dibandingkan populasi lain.<sup>19,20</sup> Nilai *Cut off point* HOMA-IR untuk memprediksi RI pada penelitian ini didapatkan 2.06 untuk

laki-laki dan 1.96 untuk perempuan. Se jauh pengetahuan dan studi kepustakaan yang dilakukan penulis, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang melaporkan kombinasi indeks metabolik TyG, LAP dan VAI dengan faktor risiko metabolik ketiga pada populasi Indonesia. Meskipun demikian penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan terkait dengan jumlah sampel yang kecil, hanya pada satu etnis dan design potong lintang. Kelanjutan penelitian ini membutuhkan jumlah sampel yang lebih besar dan multietnik untuk memvalidasi penggunaan kombinasi indeks sebagai marker pengganti HOMA-IR.

#### **KESIMPULAN**

Kombinasi indeks TyG\*WtHR, TyG\*WC, LAP\*glukosa dan TyG\*IMT berpotensi sebagai indeks pengganti HOMA-IR untuk memprediksi RI pada populasi Indonesia khususnya etnis Jawa. Indeks TyG\*WtHR memiliki nilai diskriminasi yang paling baik untuk memprediksi RI. Kombinasi indeks ini menjanjikan meskipun belum sebaik HOMA-IR dalam memprediksi RI.



**DAFTAR PUSTAKA**

1. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(4):453–8.
2. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuniga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* . 2018;17(122):1–14.
3. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic Syndrome , Insulin Resistance and Cardiovascular Disease in Type-1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(1): 125–30.
4. Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Glucose Clamp Technique and the Homeostasis Model Assessment in Hypertension. *The American Journal of Hypertension*. 2001;14(1):51–3.
5. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Medical Research Methodology*. 2011; 11(58):1-10.
6. Petersen MC, Shulman GI. Mechanism of insulin action and insulin resistance. *Physiol rev*. 2018; 98: 2133-2223.
7. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios , visceral adiposity indicators , and the triglycerides and glucose indeks as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13(146):1-10.
8. Ahn N, Baumeister SE, Amann U, Rathmann W, Peters A, Huth C, et al. Visceral adiposity indeks ( VAI ), lipid accumulation product ( LAP ), and product of triglycerides and glucose ( TyG ) to discriminate prediabetes and diabetes. *Sci Rep*. 2019; 9(9693): 1-11.
9. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance : A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36–47.
10. Er L, Wu S, Chou H, Hsu L, Teng M. Triglyceride Glucose-Body Mass Indeks Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. *PlosONE*. 2016; 11(3): 1–12.
11. Lim J, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Comparison of triglyceride glucose indeks , and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults : An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PlosONE*. 2019; 14(3): 1–11.
12. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostik Test Assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315–6.
13. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. *The Lancet*. 2005;365:1415–28.
14. Rashid S, Ph D, Watanabe T, Ph D, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant , hypertriglyceridemic states : the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemistry*. 2003;36:421–9.
15. Li w, Chen I, Chang Y, Loke S, Wang S, Hsiao K. Waist-to-height ratio , waist circumference , and body mass indeks as indices of cardiometabolic risk among 36. 642 Taiwanese adults. *Eur J Nutr*. 2013;(52):57–65.
16. Yang H, Xin Z, Feng J, Yang J. Waist-to-height ratio is better than body mass indeks and waist circumference as a screening criterion for metabolic syndrome in Han Chinese adults. *Medicine*. 2017;96(39):1-8.
17. Mclaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots Is Associated with Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;96(11):1756–60.
18. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity : a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British Journal of Radiology*. 2012;85:1–10.
19. Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vidas M, Trnovec T, et al. Insulin Sensitivity Indices : a Proposal of Cut-Off Points for Simple Identification of Insulin-Resistant Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114:249-256.
20. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung Y, Lee KW, Lee HC, et al. Cutoff Values of Surrogate Measures of Insulin Resistance for Metabolic Syndrome in Korean Non-diabetic Adults. *J Korean Med Sci*. 2006; 21:695–700.