

# Hubungan Status Tiroid dengan Intoleransi Glukosa pada Pasien Hipertiroid

## *Association between Thyroid Status and Glucose Intolerance in Hyperthyroid Patients*

Wismandari Wisnu<sup>1</sup>, Pradana Soewondo<sup>1</sup>, Imam Subekti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisi Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi :

Wismandari Wisnu. Divisi Metabolik – Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: wisma\_slamet@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Diabetes melitus (DM) dan penyakit tiroid adalah dua kelainan endokrinopati yang paling sering ditemukan pada populasi dewasa. Hipertiroid akan memperburuk kontrol glukosa darah dan meningkatkan kebutuhan insulin. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan status tiroid dengan kejadian intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid dan membandingkannya dengan pasien hipertiroid yang telah mencapai status klinis eutiroid dan populasi normal.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang pada pasien hipertiroid rawat jalan dengan status hormonal hipertiroid, pasien hipertiroid dengan status hormonal eutiroid/hipertiroid subklinis dan subjek sehat dengan matching terhadap jenis kelamin dan umur. Dilakukan pemeriksaan FT<sub>4</sub> dan TSH serta TTGO dengan 75 gram glukosa pada jam ke 0 dan ke 2. Sedangkan resistensi insulin ditentukan berdasarkan perhitungan insulin puasa dan Homeostatis Model Assessment-Insulin Resistance. Analisis dilakukan dengan program SPSS 20.0 for windows.

**Hasil.** Penelitian ini mengumpulkan 114 subjek yang terdiri dari 40 pasien hipertiroid, 40 pasien eutiroid/hipertiroid subklinis, dan 34 sukarelawan sehat. Angka kejadian intoleransi glukosa pada kelompok Hipertiroid adalah 52,5% (10% DM, 32,5% toleransi glukosa terganggu (TGT), dan 10% glukosa darah puasa terganggu (GDPT)). Sedangkan, pada kelompok Eutiroid/Hipertiroid Subklinis adalah 20% (5% DM, 15% TGT, dan 0% GDPT) dan pada kelompok sukarelawan sehat adalah 11,8% (0% DM, 8,8% TGT, dan 2,9% GDPT). Hasil analisis menunjukkan bahwa intoleransi glukosa pada kelompok hipertiroid berbeda bermakna dibandingkan kelompok Eutiroid/Hipertiroid Subklinis ( $p=0,002$ ). Sementara itu, hubungan antara status klinis tiroid dengan intoleransi glukosa pada kelompok tanpa resistensi insulin juga bermakna secara klinis maupun statistik ( $p=0,004$ ).

**Simpulan.** Terdapat hubungan bermakna antara status tiroid dengan kejadian intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid dan pasien hipertiroid yang status klinisnya sudah eutiroid/hipertiroid subklinis mempunyai risiko yang sama dengan orang sehat untuk terjadinya intoleransi glukosa.

**Kata Kunci:** Hipertiroid, Intoleransi glukosa, Resistensi Insulin

### ABSTRACT

**Introduction.** The most common endocrinopathy in adults are diabetes mellitus (DM) and thyroid disease. Hyperthyroidism decreases blood glucose control and increased the need of insulin. However, the mechanism of abnormal glucose metabolism in hyperthyroidism is not fully understood. This study aims to determine the relationship of thyroid status with incidence of glucose intolerance in hyperthyroid patients compared to hyperthyroid patients who have achieved clinical status of eutyroid and normal population.

**Methods.** This study was cross sectional design in outpatients with hyperthyroidism in hyperthyroid and euthyroid/subclinical hyperthyroid status, and healthy volunteers who had matching age and sex. An oral glucose test and Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance was performed after the diagnosis of hyperthyroidism by FT<sub>4</sub> and TSH measurement. Data analysis was performed using SPSS for Windows version 20.0.

**Results.** There were 114 eligible patients (40 case hyperthyroid, 40 case euthyroidism/subclinical hyperthyroidism and 34 healthy subjects). Proportion of glucose intolerance in hyperthyroidism is 52,5% (10% DM, 32,5% impaired glucose

tolerance (IGT), and 10% impaired fasting glucose (IFG)), in euthyroidism/subclinical hyperthyroidism was 20% (5% DM, 15% IGT, and 0% IFG), and in healthy subjects was 11,8% (0% DM, 8,8% IGT, and 2,9% IFG). Glucose intolerance in hyperthyroidism was significantly different than euthyroidism/subclinical hyperthyroidism ( $p=0.002$ ). We also found that the association between thyroid status and glucose intolerance in the group without insulin resistance was significantly different ( $p=0.004$ ).

**Conclusions.** Our study conclude that there is association between hyperthyroidism and glucose intolerance. Hyperthyroid patients in euthyroidism/subclinical hyperthyroidism status have the same risk as the healthy subject to became glucose intolerance.

**Keywords:** Glucose Intolerance, Hyperthyroidism, Insulin Resistance

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) dan penyakit tiroid adalah dua kelainan endokrinopati yang paling sering ditemukan pada populasi dewasa. Diketahui bahwa kerja hormon insulin dan tiroid saling memengaruhi pada metabolisme seluler. Hal ini menyebabkan hormon tersebut menjadi berlebihan atau kekurangan yang nantinya akan mengakibatkan gangguan fungsi baik kerja hormon itu sendiri maupun tiroid.<sup>1,2</sup>

Istilah tirotoksikosis menyangkut berbagai gejala klinis yang merupakan manifestasi kelebihan hormon tiroid. Sementara hipertiroid adalah tirotoksikosis yang disertai hiperaktivitas kelenjar tiroid. Berbagai keadaan dapat menyebabkan hipertiroid misalnya penyakit *graves* (tersering), adenoma toksik, struma multinodosa toksik, dan tiroiditis.<sup>3</sup>

Hormon tiroid maupun insulin mempunyai peranan penting dalam metabolisme seluler. Disfungsi tiroid akan memberikan pengaruh negatif terhadap pengendalian DM dan pengendalian glukosa yang buruk akan memberikan pengaruh buruk pada kerja hormon tiroid. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara disfungsi tiroid dengan metabolisme karbohidrat dan juga lipid. Namun, karena mekanismenya masih belum jelas, maka dipertanyakan apakah temuan-temuan tersebut bukan merupakan suatu kebetulan.<sup>4,5</sup>

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui keterkaitan intoleransi glukosa dan hipertiroid secara lebih mendalam. Penelitian yang telah dilakukan masih sangat sedikit, baik di luar negeri maupun di Indonesia. Di Indonesia sendiri belum ada data mengenai prevalensi intoleransi glukosa pada hipertiroid. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan status tiroid dengan kejadian intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid dan membandingkannya dengan pasien hipertiroid yang telah mencapai status klinis eutiroid dan populasi normal. Dengan demikian, diharapkan penelitian ini dapat menjadi awal untuk selanjutnya dapat dilanjutkan dengan penelitian-penelitian lain.

## METODE

Penelitian ini dilakukan dengan desain penelitian potong lintang, deskriptif analitik. Pengumpulan data dilakukan di Poliklinik Tiroid Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) Jakarta pada Maret-Oktober 2008 dan pengolahan data dilakukan tahun 2016. Sampel adalah pasien dengan diagnosis awal hipertiroid yang berobat jalan di poliklinik Metabolik Endokrin RSUPNKM Jakarta dan memenuhi kriteria pemilihan subjek penelitian ini. Kriteria penerimaan pada penelitian ini yaitu pasien dengan diagnosis awal hipertiroidism dan umur >17 tahun. Sementara itu, kriteria penolakan adalah pasien dengan status klinis tiroid dan laboratorium hipotiroid, lingkar pinggang  $\geq 90$  cm untuk pria dan  $\geq 80$  cm untuk wanita, mengalami kondisi sakit berat seperti ketoasidosis diabetes melitus, hiperosmolar non-ketotik, krisis tiroid atau sepsis, dan hemodinamik tidak stabil. Pasien hamil atau menyusui juga dieksklusi dari penelitian ini.

Seluruh peserta penelitian dilengkapi data, nama, usia, riwayat DM dalam keluarga, tinggi badan, berat badan, dan lingkar pinggang. Peserta puasa selama minimal 8 jam dan datang pada keesokan harinya untuk pemeriksaan. Ketika datang, pasien diperiksa kadar gula darah puasa, setelah itu pasien minum glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam air 250 cc selama 5 menit. Dua jam pasca pembebanan glukosa, pasien diperiksa kadar  $FT_4$ , TSHs, dan gula darah. Setelah ada hasil pemeriksaan laboratorium, pasien penelitian akan dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama adalah pasien dengan status klinis eutiroid dan hipertiroid subklinis, sedangkan kelompok kedua adalah pasien dengan status klinis masih hipertiroid. Selain itu, pada penelitian ini juga dibuat kelompok ketiga yang merupakan kontrol, yaitu orang-orang yang tidak pernah didiagnosis dan secara klinis tidak didapatkan sakit tiroid.

Data hasil penelitian dicatat dalam formulir penelitian dan seluruh proses pengumpulan dan analisis data dilakukan tahun 2016 dengan bantuan program *SPSS 20.0 for windows*. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran FKUI.

**HASIL**

Didapatkan 80 subjek pasien hipertiroid, yaitu 40 subjek yang status klinisnya masih hipertiroid dan 40 subjek yang status klinisnya sudah eutiroid atau hipertiroid subklinis, dan terdapat 34 subjek sebagai kontrol.

Hanya terdapat satu subjek yang sudah didiagnosis diabetes sebelumnya dan subjek ini terdapat pada kelompok eutiroid. Terdapat enam subjek (15%) hipertensi pada kelompok hipertiroid, tiga subjek (7,5%) pada kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis, dan tiga subjek (8,8%) pada kelompok kontrol (Tabel 1). Nilai tengah ft4 (2,66 vs. 1,21) pada kelompok hipertiroid lebih tinggi dibandingkan kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis.

Untuk nilai insulin puasa didapatkan sebaran datanya tidak normal, baik pada kelompok hipertiroid maupun pada kelompok eutiroid/hipetiroid subklinis, sedangkan kadar insulin puasa pada kelompok kontrol tidak dilakukan. Nilai median kadar insulin puasa pada kelompok hipertiroid adalah 4,35 µU/L (rentang 2-20 µU/L), dan nilai median kadar insulin puasa pada kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis adalah 5,05 µU/L (rentang 2-18,9 µU/L).

Nilai *Homeostatic Model Assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) didapatkan dari perhitungan nilai glukosa darah puasa (mmol/L) dikalikan kadar insulin puasa (µU/mL), hasilnya dibagi dengan koefisien 22,5. Sebaran nilai HOMA-R tidak normal karena itu digunakan nilai median. Karakteristik subjek selengkapnya disajikan pada Tabel 1.

Pada Tabel 2 didapatkan bahwa jika dibandingkan

antara kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis dan kontrol, angka kejadian intoleransi glukosa pada kelompok hipertiroid adalah yang terbanyak, yaitu empat subjek (10%) DM, 13 subjek (32,5%) toleransi glukosa terganggu (TGT), dan empat subjek (10%) dan 10% glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Sedangkan, pada kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis terdapat dua subjek (5%) DM, enam subjek (15%) TGT dan tidak didapatkan subjek dengan GDPT. Sementara itu pada kelompok kontrol, terdapat tiga subjek (8,8%) TGT, satu subjek (2,9%) GDPT, dan tidak didapatkan subjek dengan DM.

Tabel 3 menunjukkan persentase intoleransi insulin pada masing-masing kelompok. Sementara itu, gambaran perbedaan proporsi status klinis tiroid subjek saat penelitian yaitu hipertiroid, eutiroid/hipertiroid subklinis, dan kontrol di antara kelompok intoleransi glukosa dan toleransi glukosa normal disajikan pada Tabel 4.

Pada penelitian ini diidentifikasi resistensi insulin sebagai variabel perancu. Dan untuk menyingkirkan perancu ini dilakukan teknik stratifikasi. Tabel 5 menggambarkan rerata nilai HOMA-R pada kelompok intoleransi glukosa dan kelompok toleransi glukosa normal. Pada Tabel 5 diketahui bahwa rasio prevalens (PR) pada kelompok resistensi insulin (2,0) lebih kecil dibandingkan rasio prevalens pada semua (2,33), sedangkan rasio prevalens pada kelompok tanpa resistensi insulin (2,43) lebih besar dibandingkan rasio prevalens semua.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik	Hipertiroid (n=40)	Eutiroid/ Hipertiroid Subklinis (n=40)	Kontrol (n=34)
Jenis kelamin perempuan, n (%)	33 (82,5%)	34 (85%)	26 (76,5%)
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	41,3 (9,45)	42 (12,0)	42,7 (8,25)
Riwayat DM sebelumnya, n (%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Genetik DM, n (%)	10 (25%)	20 (50%)	11 (32,4%)
IMT (kg/m <sup>2</sup> ), rerata (SB)	21,1 (2,86)	23 (2,91)	22,7 (2,69)
Hipertensi, n (%)	6 (15%)	3 (7,5%)	3 (8,8%)
TSHs (ng/dL), median (rentang)	0,006 (0,000-0,262)	0,414 (0,003-4,67)	Tidak diperiksa
TTGO jam ke 0 (mg/dL), median (rentang)	87,1 (11,46)	85 (72-110)	85,5 (70-115)
TTGO jam ke 2 (mg/dL), median (rentang)	139,5 (47,83)	115,7 (28,73)	99 (71-188)
Insulin puasa (µU/L), median (rentang)	4,35 (2-20)	5,05 (2-18,9)	Tidak diperiksa
HOMA-R (U), median (rentang)	1,05 (0,3-5,15)	1,37 (0,40-3,69)	Tidak diperiksa
Resistensi insulin, n (%)	10 (25)	10 (25)	Tidak diperiksa

IMT= indeks masa tubuh; TSHs=Thyroid-Stimulating Hormones; TTGO= Tes Toleransi Glukosa Oral; HOMA-R= Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

**Tabel 2. Frekuensi distribusi komponen intoleransi glukosa pada kelompok hipertiroid, eutiroid/hipertiroid subklinis dan kontrol**

Kelompok	Kategori			
	DM	TGT	GDPT	Normal
Hipertiroid	4 (10%)	13 (32,5%)	4 (10%)	19 (47,5%)
Eutiroid/ Hipertiroid Subklinis	2 (5%)	6 (15%)	0 (0%)	32 (80%)
Kontrol	0 (0%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	30 (88,2%)

DM= diabetes melitus; TGT= toleransi glukosa terganggu; GDPT= glukosa darah puasa terganggu

**Tabel 3. Frekuensi distribusi intoleransi glukosa pada kelompok hipertiroid, eutiroid/hipertiroid subklinis dan kontrol**

Kelompok	Intoleransi Glukosa	
	Ya, n (%)	Tidak, n (%)
Hipertiroid	21 (52,5)	19 (47,5)
Eutiroid/Hipertiroid Subklinis	8 (20)	32 (80)
Kontrol	4 (11,8)	30 (88,2)

**Tabel 4. Gambaran perbedaan proporsi status toleransi glukosa antara kelompok hipertiroid klinis, eutiroid/hipertiroid subklinis, dan kontrol**

Kelompok	Status toleransi glukosa		PR (IK 95%)	Nilai p
	Intoleransi, n (%)	normal, n (%)		
Hipertiroid klinis dan subklinis	21 (52,5)	19 (47,5)	2,63 (1,32-5,21)	0,002

Eutiroid/ hipertiroid subklinis	8 (20)	32 (80)		
Eutiroid/ Hipertiroid subklinis dan kontrol			1,70 (0,56-5,52)	0,338
Eutiroid/ Hipertiroid subklinis	8 (20)	32 (80)		
Kontrol	4 (11,8)	30 (88,2)		

**Tabel 5. Hubungan antara status klinis tiroid dengan intoleransi glukosa berdasarkan strata resistensi insulin**

Kelompok	Status Toleransi Glukosa		Total (n)	PR (IK 95%)	Nilai p
	Intoleransi (n)	normal (n)			
Seluruh subjek					
Hipertiroid	21	19	40	2,3 (1,32-5,21)	0,002
Eutiroid/ Hipertiroid subklinis	8	32	40		
Jumlah	30	50	80		
Resistensi Insulin					
Hipertiroid	4	6	10	2,0 (0,47-8,56)	0,314
Eutiroid/ Hipertiroid subklinis	2	8	10		
Jumlah	6	14	20		
Tidak Resistensi Insulin					
Hipertiroid	17	13	30	2,4 (1,30-6,19)	0,004
Eutiroid/ Hipertiroid subklinis	6	24	30		
Jumlah	23	37	60		

## DISKUSI

### Karakteristik Subjek

Dari penelitian ini berhasil dikumpulkan sebanyak 114 subjek penelitian, yaitu 40 subjek pasien yang masih dalam status klinis hipertiroid, 40 subjek pasien hipertiroid yang sudah dalam status klinis eutiroid, dan 34 subjek kontrol. Pada kelompok kontrol telah dilakukan proses matching, terutama untuk jenis kelamin dan umur. Sebagian besar subjek dalam ketiga kelompok ini adalah perempuan, yaitu secara berurutan 82,5%, 85%, dan 76,5%. Rerata umur pada subjek penelitian hipertiroid, eutiroid/ hipertiroid subklinis, dan kontrol secara berturut-turut yaitu 41,3 (SB 9,45) tahun, 42 (SB 12,0) tahun, dan 42,7 (8,25) tahun. Pembagian jenis kelamin tersebut sesuai dengan populasi umum karena kondisi hipertiroid dan hipertiroid subklinis lebih banyak ditemukan pada perempuan (5:1) dan populasi usia lanjut. 6

Pada penelitian ini didapatkan satu subjek yang memang sudah menderita diabetes sebelumnya, namun

dari riwayat penyakitnya diketahui bahwa diabetes ini muncul satu tahun setelah pasien didiagnosis sebagai hipertiroid. Pasien ini saat penelitian dalam status klinis eutiroid, IMT dalam batas normal, lingkaran pinggang <80 cm, tidak ada hipertensi, nilai HOMA R normal, namun mempunyai riwayat diabetes dalam keluarga. Hal ini menunjukkan semua faktor risiko diabetes, kecuali riwayat keluarga, ternyata tidak ditemukan pada pasien ini. Dipikirkan keadaan tirotoksikosis pada pasien ini telah mengungkap diabetes laten yang sebelumnya tidak bermanifestasi.<sup>1,2</sup>

Rerata IMT pada kelompok hipertiroid dan kontrol berada dalam batas normal, sedangkan kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis sedikit di atas normal. Pada penelitian ini, data IMT tidak dipikirkan sebagai faktor risiko untuk terjadinya intoleransi glukosa, mengingat dari teori-teori dan penelitian-penelitian sebelumnya membuktikan bahwa obesitas sentral lebih memengaruhi terjadinya intoleransi glukosa atau penyakit jantung koroner dibanding IMT.<sup>7-9</sup> Oleh karena itu, yang dieksklusi adalah subjek dengan lingkaran pinggang >90 cm untuk laki-laki dan >80 cm untuk perempuan, bukan yang berat badan lebih berdasarkan IMT.

### Gambaran Distribusi Komponen Intoleransi Glukosa

Dari hasil penelitian ini, prevalensi intoleransi glukosa disajikan pada Tabel 2. Hasil yang didapatkan pada penelitian ini konsisten dengan penelitian di luar, misalnya studi Roubanthisuk, dkk.<sup>10</sup> di Thailand tahun 2006. Penelitian tersebut dilakukan pada 38 pasien hipertiroid dibandingkan dengan 26 sukarelawan sehat dan didapatkan prevalensi intoleransi glukosa pada hipertiroid adalah 39,4% dengan toleransi glukosa terganggu 31,5% dan DM 7,9%. Pada sukarelawan sehat, didapatkan intoleransi glukosa adalah 30,7% dengan toleransi glukosa terganggu 19,2% dan DM 11,5% (p<0,001).

Penelitian lain di Bagitpur tahun 2004 ditemukan intoleransi glukosa sebesar 72,3% pada 65 pasien tirotoksikosis, dengan DM 11% pada penyakit *graves* dan 5% struma multi nodosa toksik, serta toleransi glukosa terganggu 85% pada struma multi nodosa toksik dan 54% pada penyakit *graves*.<sup>11</sup> Berbagai penelitian yang memberikan hasil bervariasi mungkin disebabkan kriteria diagnosis yang digunakan berbeda-beda, mengingat ada beberapa ambang diagnosis hipertiroid yang bisa digunakan.<sup>3,12,13</sup>

Penelitian ini menggunakan kriteria diagnostik untuk gangguan metabolisme glukosa berdasarkan kriteria *American Diabetes Association 2015* dan *Konsensus Pengelolaan DM di Indonesia 2015*.<sup>14,15</sup> Dari hasil analisis, didapatkan prevalensi intoleransi glukosa

secara keseluruhan pada kelompok hipertiroid adalah 21 dari 40 subjek (52,5%), diikuti kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis 8 dari 40 subjek (20%) dan kelompok kontrol 4 dari 34 subjek (11,8%). Berdasarkan data ini didapatkan prevalensi intoleransi glukosa yang cukup tinggi pada kelompok hipertiroid. Hal ini perlu diwaspadai mengingat selain tingkat pendidikan pasien yang rata-rata rendah dan sedang, gejala-gejala klinis diabetes melitus seperti poliuria, polidipsi, polifagi dan berat badan turun juga terdapat pada pasien-pasien hipertiroid. Sehingga sebagai dokter yang merawat, ada atau tidak ada gejala yang mengarah ke diabetes, tetap perlu dipertimbangkan periksa gula darah secara berkala pada pasien hipertiroid.

### Hubungan Status Klinis Tiroid dengan Intoleransi Glukosa

Pada penelitian ini didapatkan proporsi intoleransi glukosa pada kelompok hipertiroid adalah 52,5%, dan proporsi intoleransi glukosa pada kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis adalah 20%. Perbedaan proporsi pada kedua kelompok ini secara statistik bermakna ( $p < 0,05$ ). Data ini menggambarkan bahwa intoleransi glukosa pada hipertiroid baik secara klinis maupun statistik bermakna.

Penelitian ini juga mendapati proporsi intoleransi glukosa pada kelompok eutiroid/hipertiroid subklinis adalah 20%, dan proporsi intoleransi glukosa pada kelompok kontrol adalah 11,8%. Namun demikian, perbedaan proporsi pada kedua kelompok ini secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini menggambarkan bahwa intoleransi glukosa yang terjadi pada hipertiroid memang terjadi karena keadaan hipertiroidnya, sehingga menimbulkan berbagai mekanisme sampai terjadi gangguan metabolisme glukosa. Temuan ini konsisten dengan temuan Ozdemir, dkk.<sup>16</sup> dan Litaka, dkk.<sup>17</sup> yang menyatakan intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid akan membaik dengan perbaikan status klinis tiroid. Dari data ini dianggap bahwa pasien hipertiroid yang sudah mencapai status klinis eutiroid atau hipertiroid subklinis akan mempunyai faktor risiko yang sama dengan orang normal untuk terjadinya intoleransi glukosa.

### Resistensi Insulin dan Intoleransi Glukosa

Berdasarkan WHO, untuk menentukan resistensi insulin didapatkan nilai HOMA-R lebih dari persentil 75. Dari hasil penelitian ini, nilai yang didapatkan yaitu 1,81  $\mu\text{IU/L}$ . Penelitian lain oleh Suyono, dkk.<sup>18</sup> di Jakarta melaporkan nilai HOMA-R untuk resistensi insulin sebesar 3,45  $\mu\text{IU/L}$  untuk populasi >55 tahun. Pranoto, dkk.<sup>19</sup> yang melakukan penelitian di Surabaya melaporkan nilai HOMA-R 4 untuk resistensi insulin populasi yang

ditelitinya. Sedangkan Nasution<sup>20</sup> mendapatkan nilai HOMA-R resistensi insulin untuk populasi usia lanjut yang ditelitinya adalah 2,67  $\mu\text{IU/L}$ . Perbedaan nilai potong HOMA-R yang pernah dilaporkan mengindikasikan bahwa resistensi insulin berbeda antara satu populasi dengan populasi lainnya. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, etnis dan distribusi lemak tubuh.<sup>21-23</sup>

Kadar insulin pada penelitian ini minimal yang bisa terdeteksi oleh Laboratorium Prodia adalah 2  $\mu\text{IU/mL}$ . Ternyata didapatkan 17 pasien dengan kadar insulin <2  $\mu\text{IU/mL}$ , sehingga HOMA-R tidak bisa dihitung. Pada pasien-pasien ini HOMA-R dihitung secara manual dengan rumus dengan kadar insulin dianggap 2  $\mu\text{IU/mL}$ . Berarti kadar angka rerata HOMA-R yang ada, tidak menggambarkan keadaan yang sesungguhnya.

Menurut Litaka, dkk.<sup>17</sup>, resistensi insulin pada penyakit *graves* kemungkinan berhubungan dengan efek insulin dan hipertiroidisme di hepar yang saling berlawanan. Hormon tiroid dapat meningkatkan produksi glukosa dalam keadaan puasa serta menurunkan sensitivitas hepatik terhadap insulin. Selain karena peningkatan produksi glukosa, terjadi peningkatan ekspresi dari transporter glukosa (GLUT2)<sup>1,2</sup> pada membran plasma hepatosit bersamaan juga meningkatnya aktivitas IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada kelainan hipertiroid autoimun seperti penyakit *graves* melalui jalur NF- $\kappa\text{B}$ . Resistensi insulin pada pasien-pasien ini akan mengalami perbaikan setelah kelainan endokrinnya diobati. Hal ini juga terbukti dari penelitian ini, bahwa walaupun memang terjadi resistensi insulin, tetapi dengan memperbaiki dan mengatasi keadaan hipertiroidnya, setelah pasien mencapai status klinis eutiroid/hipertiroid subklinis resistensi insulin ini juga ikut membaik. Walaupun demikian, tata laksana diabetes secara umum harus diberikan untuk mencegah komplikasi akut maupun kronik, misal pemberian anti diabetik tetap perlu pertimbangan. Hal ini karena tidak dapat dipastikan kapan seorang pasien akan menjadi eutiroid atau apakah diabetesnya akan membaik atau tidak. Namun, anti diabetik oral yang diberikan mungkin dosisnya perlu disesuaikan setelah keadaan klinis pasien mencapai status eutiroid atau hipertiroid subklinis.

Pada penelitian ini, tidak bisa dibedakan resistensi insulin yang ditemukan pada pasien karena hipertiroidnya atau karena genetik, pola hidup, atau faktor lainnya seperti lingkaran pinggang, berat badan, usia, atau jenis kelamin.<sup>21-23</sup> Secara teoritis hal ini memang sulit dibedakan karena resistensi insulin yang terjadi pada hipertiroid memang tidak berbeda dengan resistensi insulin karena genetik dan faktor lainnya. Namun, pada hipertiroid hal ini terjadi secara reversibel. Sehingga, jika ditemukan resistensi



insulin pada pasien hipertiroid, tidak bisa dipastikan bahwa resistensi insulinnya karena hipertiroid. Begitu juga jika ditemukan resistensi insulin pada pasien yang sudah eutiroid, tidak bisa dipastikan bahwa hal itu disebabkan faktor genetik.

Berdasarkan perhitungan sampel, maka perbedaan proporsi intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid dengan status hipertiroid dan eutiroid/hipertiroid subklinis pada penelitian ini akan bermakna secara klinis jika rasio prevalens  $\geq 2$  ( $P1:P2=2$ ). Selain itu, analisis statistik menunjukkan bahwa resistensi insulin bukan merupakan efek modifikasi maupun efek perancu. Pada kelompok dengan resistensi insulin, hubungan intoleransi glukosa dengan status klinis tiroid secara klinis bermakna ( $PR= 2,0$  (IK 95% 0,47-8,56)), namun secara statistik tidak bermakna ( $p=0,314$ ). Sedangkan, pada kelompok tanpa resistensi insulin, hubungan intoleransi glukosa dengan status klinis tiroid baik secara klinis maupun statistik bermakna ( $PR 2,4$  (IK 95% 1,30-6,19);  $p=0,004$ )).

Hasil ini dipikirkan karena sampel pada penelitian ini kurang. Walaupun perhitungan yang dilakukan sejak awal adalah 80 subjek namun ini belum diperhitungkan untuk stratifikasi. Dan ternyata setelah dilakukan strata untuk kelompok dengan resistensi insulin hanya didapatkan 20 subjek. Hal inilah yang kemungkinan membuat pada kelompok resistensi insulin menjadi tidak bermakna.

Didapatkan bahwa kejadian intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid tanpa resistensi insulin ternyata lebih besar dibandingkan pada kelompok dengan resistensi insulin. Artinya, pada penelitian ini kejadian intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid kemungkinan lebih banyak disebabkan karena gangguan pada sel  $\beta$  berupa apoptosis sel  $\beta$  dan atau hiperglukagonemia yang memang ditemukan pada hipertiroid.<sup>24</sup>

#### Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini hanya menilai genetik diabetes pada subjek secara anamnesis, yang mana hal ini sebenarnya tidak bisa digunakan sebagai batasan bahwa subjek memang mempunyai riwayat genetik untuk terjadinya diabetes atau tidak. Penelitian ini juga tidak bisa membedakan apakah resistensi insulin yang terjadi adalah karena hipertiroidnya atau karena genetik. Sehingga, jika pada subjek hipertiroid didapatkan resistensi insulin, tidak bisa disimpulkan bahwa hal ini karena hipertiroidnya. Sebaliknya, jika pada subjek eutiroid/hipertiroid subklinis didapatkan resistensi insulin, hal ini tidak bisa disimpulkan bahwa hal ini karena genetik.

Selain itu, pada kontrol (34 subjek) tidak dilakukan pemeriksaan insulin puasa, sehingga tidak diketahui nilai

HOMA-R nya. Jadi tidak bisa dibandingkan resistensi insulin pada kelompok eutiroid dan kontrol. Alat yang digunakan pada penelitian ini menggunakan metode ELISA yang menjadi standar pemeriksaan insulin puasa pada laboratorium PRODIA. Alat ini memiliki nilai potong batas bawah adalah 2  $\mu$ IU/mL, sehingga sebagian subjek yang memiliki fungsi sekresi insulin rendah (9 subjek pada kelompok hipertiroid dan 8 subjek pada kelompok eutiroid dan hipertiroid subklinis) tidak dapat dilihat nilai mutlak nya. Penelitian ini juga tidak melakukan pemeriksaan profil lipid, sehingga tidak bisa melihat komponen faktor risiko diabetes melitus secara lengkap.

#### SIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara status klinis tiroid dengan kejadian intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid. Proporsi intoleransi glukosa pada pasien hipertiroid yang status klinisnya masih hipertiroid dan eutiroid/hipertiroid subklinis masing-masing adalah 52,5% dan 20%. Pasien hipertiroid yang status klinisnya sudah eutiroid atau hipertiroid subklinis mempunyai risiko yang sama dengan orang sehat untuk terjadinya intoleransi glukosa. Dengan demikian, disarankan evaluasi pemeriksaan klinis dan laboratorium intoleransi glukosa dilakukan pada pasien hipertiroid secara rutin. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut jenis kohort untuk mengkaji lebih jauh faktor-faktor yang memengaruhi kejadian intoleransi glukosa pada penyakit tiroid.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):70-6.
2. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):156-60.
3. AACE Thyroid Task Force. American Association Of Clinical Endocrinologist. Hyperthyroidism And Other Causes Of Thyrotoxicosis: Management Guidelines Of The American Thyroid Association And American Association Of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
4. Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL, Vasconcellos MF, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):58.
5. Masjhr JS. Disfungsi Tiroid dan Diabetes. *Forum Diabetes Nasional 4 dan Forum Endokrin dan Diabetes Regional Sumatera 2*, Padang 2-4 Nopember; 2007.
6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
7. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance. *Diab Care.* 2003;26(3):650-5.
8. Shields M, Tremblay MS, Connor GS, Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Health Rep.* 2012 Jun;23(2):7-15.
9. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eu Heart*

Journal supp. 2006;3:20-5.

10. Roubanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, Sriussadaporn S. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(5):133-40.
11. Paul DT, Mollah FH, Alam MK, Fariduddin M, Azad K, Arslan MI. Glycemic status in hyperthyroid subjects. *Mymensingh Med.* 2004;13(1):71-5.
12. Kravets I. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Phys.* 2016;93(5):363-70.
13. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4:149-63.
14. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care.* 2015;38(suppl 1):S1-90.
16. Ozdemir D, Dagdelen S, Usman A. Serum adiponectin levels and changes in glucose metabolism before and after treatment for thyroid dysfunction. *Intern Med.* 2015;54:1849–57.
17. Litaka M, Katayama S. Insulin resistance in pituitary, thyroid, and adrenal diseases. *Nippon Rinsho.* 2000;58(2):451-5.
18. Suyono S, Kamso S, Oemardi M. Metabolic syndrome in elderly should it be treated? In *Surabaya Metabolic Syndrome Update 1, Surabaya, 19-20 Februari; 2005.* p.9-20.
19. Pranoto A, Kholili U, Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Murtiwi S. Metabolic syndrome as observed in Surabaya. In *Surabaya Metabolic Syndrome Update 1, Surabaya, 19-20 Februari; 2005.* p.245-7.
20. Nasution IR. Gambaran resistensi insulin dan sindrom metabolik pada perempuan usia lanjut di panti wreda [Tesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005.
21. Kodama K, Tojjar D, Yamada S. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response. *Diab Care.* 2013;36(6):1789-96.
22. Mendoza-Nunez VM, Garcia-Sanchez A, Sanchez-Rodriguez M, Galvan-Duarte RE, Fonseca-Yerena ME. Overweight, waist circumference, age, gender, and insulin resistance as risk factors for hyperleptinemia. *Obese R.* 2002;10(4):253-60.
23. Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'brien P, Nair KS. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. *Diabetes.* 2010;59(1):89-97.
24. Karbalaie N, Noorafshan A, Hoshmandi E. Impaired glucose-stimulated insulin secretion and reduced  $\beta$ -cell mass in pancreatic islets of hyperthyroid rats. *Exp Physiol.* 2016;101:1114–27.