



Kontribusi Kegemukan dan Resistensi Insulin dalam Perkembangan Sindrom Ovarium Polistik: Suatu Kajian Pustaka

Juwana Janu ^{1*}, Dini Mardhiyanti ²

^{1,2} Institut Teknologi Sumatera, Indonesia

Alamat: Jl. Terusan Ryacudu, Way Huwi, Kec. Jati Agung, Kabupaten Lampung Selatan, Lampung 35365

Korespondensi penulis: juwana.janu@fa.itera.ac.id *

Abstract. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a complex endocrine disorder affecting reproductive-age women and is closely associated with metabolic disturbances such as overweight and insulin resistance. More than 50% of women with PCOS are overweight, which exacerbates ovulatory dysfunction and increases androgen levels. Insulin resistance, found in approximately 50% of PCOS patients—even those with normal body weight—triggers hyperinsulinemia that stimulates androgen production and suppresses ovulation. This study aims to analyze the contribution of overweight and insulin resistance to the development of PCOS through a literature review approach. Scientific articles were retrieved from databases such as PubMed and Google Scholar, focusing on publications from the last five years. The findings indicate that overweight and insulin resistance mutually reinforce hormonal and ovulatory dysfunction typical in PCOS patients. Recent studies show that higher body mass index (BMI) and elevated HOMA-IR levels are strongly associated with menstrual irregularities, hyperandrogenism, and reduced quality of life. In conclusion, overweight and insulin resistance are two major contributing factors to PCOS pathogenesis and influence reproductive success. Clinical management should consider a comprehensive approach targeting both factors through lifestyle interventions and pharmacological therapy.

Keywords: hyperandrogenism, infertility, insulin resistance, obesity, overweight, Polycystic Ovary Syndrome

Abstrak. Sindrom Ovarium Polistik (SPOK) merupakan gangguan endokrin kompleks yang menyerang wanita usia reproduktif dan berkaitan erat dengan gangguan metabolik seperti kegemukan dan resistensi insulin. Lebih dari 50% pasien SPOK mengalami kelebihan berat badan, yang memperburuk gangguan ovulasi dan meningkatkan kadar androgen. Resistensi insulin, yang ditemukan pada sekitar 50% pasien SPOK bahkan dengan berat badan normal, memicu hiperinsulinemia yang merangsang produksi androgen dan menghambat ovulasi. Kajian ini bertujuan untuk menganalisis kontribusi kegemukan dan resistensi insulin dalam perkembangan SPOK melalui pendekatan studi pustaka. Artikel ditelusuri dari database ilmiah seperti PubMed dan Google Scholar, dengan rentang publikasi lima tahun terakhir. Hasil kajian menunjukkan bahwa kegemukan dan resistensi insulin saling memperkuat dalam menciptakan disfungsi hormonal dan ovulasi yang khas pada pasien SPOK. Studi-studi terkini menunjukkan bahwa peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dan tingginya kadar HOMA-IR berhubungan erat dengan gangguan menstruasi, hiperandrogenisme, serta penurunan kualitas hidup. Kesimpulannya, kegemukan dan resistensi insulin merupakan dua faktor utama yang berperan dalam patogenesis SPOK dan mempengaruhi keberhasilan reproduksi. Penatalaksanaan klinis perlu mempertimbangkan pendekatan komprehensif terhadap keduanya melalui intervensi gaya hidup maupun terapi farmakologis.

Kata Kunci: hiperandrogenisme, infertilitas, kegemukan, obesitas, resistensi insulin, Sindrom Ovarium Polistik

1. LATAR BELAKANG

Sindrom Ovarium Polistik (SPOK) atau juga sering disebut dengan *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS), penyakit gangguan sistem endokrin, dialami oleh 4% - 20% wanita usia produktif diseluruh dunia (Deswal dkk, 2020). Berdasarkan kriteria Rotterdam (2003), sindrom ini memiliki tanda berupa tingginya kadar androgen dalam darah dan polistik pada morfologi

ovarium pasien. Manifestasi klinik yang umum terjadi pada pasien adalah gangguan menstruasi dan kegemukan.

Suatu studi data demografi di India melaporkan bahwa sebanyak 75,5% wanita dengan SPOK mengalami kegemukan atau obesitas (Mahopatra dkk, 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa prevalensi kegemukan pada pasien dengan SPOK masih sangat tinggi, bahkan di negara berkembang lain. Meskipun kegemukan bukan merupakan tanda gangguan reproduksi namun kegemukan memiliki hubungan erat dengan sindrom ini. Kegemukan pada perempuan diusia subur berdampak pada kesehatan reproduksi sehingga mempengaruhi fungsi dari ovarium (Calcaterra dkk, 2021).

Kegemukan dapat memicu keadaan inflamasi kronik kemudian kondisi berkembang menjadi resistensi insulin. Kegemukan terutama pada daerah perut sering menjadi prediksi tingginya kadar insulin dalam darah. Apabila keadaan ini terus menerus berlangsung maka tubuh mengalami resistensi insulin (Zhang dkk, 2023). Tingginya insulin dapat menstimulasi produksi hormon androgen, hal ini yang menyebabkan sebagian besar wanita dengan SPOK mengalami gangguan fertilitas (Unluhizarci dkk, 2021).

Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam mengenai kontribusi resistensi insulin dan kegemukan dalam perkembangan sindrom ovarium polikistik menjadi sangat penting sebagai dasar dalam kajian pustaka ini. Meskipun kajian SPOK telah banyak dilakukan, pendekatan penelitian yang berfokus pada resistensi insulin dan kegemukan masih belum banyak dilakukan. Padahal kedua keadaan tersebut dapat meningkatkan resiko infertilitas pada seorang wanita. Kajian pustaka yang menggabungkan resistensi insulin dan kegemukan dapat berkontribusi membuka pemahaman perempuan diluar sana yang sedang menantikan keberhasilan kehamilan.

2. KAJIAN TEORITIS

Sindrom Ovarium Polikistik (SPOK)

Pada tahun 2003, terdapat konferensi di Rotterdam, Netherlands yang membicarakan kriteria untuk mendiagnosa sindrom ini yang kemudian disebut dengan “Rotterdam Criteria”. Tiga hal yang menjadi karakteristik utama sindrom ini yaitu oligo-amenore, hiperandrogenisme, dan morfologi ovarium yang tampak polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi (Christ dan Cedars, 2023).

Siklus menstruasi berlangsung secara teratur dan berulang akibat interaksi kompleks antara hormon yang diproduksi oleh hipotalamus, kelenjar pituitari (hipofisis), dan ovarium. Durasi siklus menstruasi dihitung dari hari pertama perdarahan menstruasi hingga hari pertama haid

berikutnya. Umumnya, wanita memiliki panjang siklus menstruasi antara 25 hingga 35 hari (Hu dkk, 2021). Oligomenorea adalah kondisi dimana siklus menstruasi berlangsung lebih panjang dari normal akibat frekuensi menstruasi yang rendah atau jarang. Hal ini terjadi karena endometrium tidak berkembang dengan sempurna selama masa folikuler (Hedayat dkk, 2020). Amenore mengacu pada ketiadaan menstruasi pada wanita yang berada dalam usia reproduktif. Oligo-amenore mengacu pada kondisi di mana seorang wanita mengalami menstruasi yang sangat jarang, tidak teratur, atau bahkan berhenti sama sekali (Gasner dan Rehman, 2023)

Anti-Müllerian Hormone (AMH), suatu hormon pada wanita yang diproduksi oleh sel granulosa di folikel ovarium terutama pada folikel pre-antral dan antral kecil. Hormon ini berfungsi sebagai penanda cadangan ovarium (ovarian reserve), yaitu kemampuan ovarium untuk menghasilkan sel telur yang matang dan siap dibuahi. AMH merupakan faktor yang tidak dapat diabaikan karena mempengaruhi hubungan antara panjangnya siklus menstruasi dengan respon ovarium. Rendahnya kadar AMH meningkatkan risiko terjadinya oligoamenorea (Hu dkk, 2021).

SPOK merupakan gangguan hormonal pada wanita yang ditandai oleh tingginya kadar androgen, dan kondisi ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan. Beberapa masalah yang secara nyata berkaitan dengan PCOS antara lain diabetes tipe 2, disfungsi vaskular, kelebihan berat badan, kesulitan untuk hamil, serta peningkatan risiko kanker (Abbott dkk, 2019).

Kegemukan

Kegemukan merupakan kondisi akumulasi lemak tubuh yang berlebihan yang dapat berdampak pada kesehatan fisik dan metabolik seseorang. Menurut World Health Organization (WHO, 2022). Kegemukan dapat diklasifikasikan berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), di mana seseorang dikatakan mengalami berat badan berlebih (overweight) jika memiliki $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$, dan obesitas jika $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Kategori ini bersifat umum dan digunakan secara luas dalam studi epidemiologi maupun klinik. Meskipun IMT tidak secara langsung mengukur komposisi lemak tubuh, pendekatan ini dianggap praktis dan cukup representatif untuk mendeteksi kelebihan berat badan yang berisiko terhadap berbagai gangguan kesehatan, termasuk diabetes melitus, hipertensi, dan gangguan hormonal seperti sindrom ovarium polikistik (WHO, 2022; Hruby & Hu, 2015).

Secara fisiologis, obesitas terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi dalam jangka waktu lama, menyebabkan penumpukan lemak di jaringan adiposa. Penumpukan ini, terutama di area viseral, dapat menimbulkan perubahan metabolik yang signifikan. Sel lemak yang membesar (hipertrofi) menjadi sumber utama pelepasan senyawa proinflamasi seperti

TNF- α dan IL-6, yang memicu kondisi inflamasi kronik tingkat rendah (Saltiel & Olefsky, 2017). Selain itu, terjadi gangguan keseimbangan adipokin seperti leptin dan adiponektin, yang berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Distribusi lemak sentral (abdominal obesity) terbukti memiliki asosiasi yang lebih kuat terhadap risiko sindrom metabolik dibandingkan distribusi lemak perifer (Kim dkk., 2020)

Sindrom ovarium polikistik (SPOK) menjadi salah satu gangguan hormonal yang sering kali dikaitkan dengan kegemukan. Penelitian meta-analisis menyatakan bahwa lebih dari 50% wanita dengan SPOK mengalami kelebihan berat badan hingga obesitas, dan hal ini memperburuk gejala klinis seperti anovulasi dan hirsutisme, serta mempertinggi risiko resistensi insulin (Lim dkk., 2019; Escobar-Morreale, 2018). Beberapa penelitian terbaru menegaskan bahwa kegemukan, khususnya obesitas abdominal, berkontribusi terhadap keparahan fenotipe klinis SPOK. Studi oleh Dokras dkk. (2020) menunjukkan bahwa wanita dengan SPOK dan obesitas cenderung memiliki kadar androgen yang lebih tinggi dan kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita SPOK non-obesitas. Selain itu, Dapas dkk. (2022) dalam studi genomiknya menyimpulkan bahwa terdapat kontribusi kausal antara peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dan risiko SPOK, dengan mediator utama berupa disfungsi metabolik seperti hiperinsulinemia dan hiperleptinemia.

Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan kondisi di mana sel-sel tubuh mengalami penurunan respons terhadap aksi insulin, yang menyebabkan kompensasi tubuh berupa peningkatan sekresi insulin atau hiperinsulinemia. Peningkatan kadar insulin ini diketahui dapat merangsang produksi androgen di ovarium, khususnya melalui peningkatan aktivitas sel teka yang menghasilkan testosteron. Secara biologis, insulin bekerja sinergis dengan luteinizing hormone (LH) dalam meningkatkan ekspresi enzim-enzim steroidogenik yang berperan dalam sintesis androgen (Di Dalmazi dkk., 2022). Selain itu, insulin juga menurunkan produksi sex hormone-binding globulin (SHBG) di hati, sehingga meningkatkan kadar androgen bebas dalam sirkulasi (Morales dkk., 2021).

Kelebihan androgen yang diinduksi oleh hiperinsulinemia ini berdampak langsung pada fungsi ovarium. Salah satu efek utamanya adalah terganggunya maturasi folikel. Insulin dan androgen yang tinggi menyebabkan gangguan pertumbuhan dan dominansi folikel, sehingga banyak folikel kecil gagal berkembang menjadi folikel matur yang siap berovulasi (Dumesic dkk., 2020). Kondisi ini berkontribusi pada anovulasi kronik yang sering ditemukan pada pasien dengan disfungsi ovarium. Selain itu, disfungsi sel granulosa akibat paparan insulin dan

androgen juga memengaruhi sensitivitas terhadap hormon folikel-stimulating hormone (FSH), sehingga memperparah kegagalan ovulasi (Barthelmess & Naz, 2023).

Secara klinis, resistensi insulin menjadi komponen sentral dalam patogenesis SPOK. Lebih dari 50% pasien dengan SPOK mengalami resistensi insulin, bahkan pada pasien yang memiliki berat badan normal. Kondisi ini memperburuk gejala klinis SPOK, seperti amenore, infertilitas, dan hirsutisme. Studi oleh Neven dkk. (2022) menyatakan bahwa resistensi insulin memiliki hubungan kausal dengan gangguan ovulasi dan peningkatan kadar androgen bebas, menjadikannya salah satu target utama dalam terapi pasien SPOK. Oleh karena itu, pemahaman mengenai resistensi insulin tidak hanya penting untuk aspek metabolik, tetapi juga merupakan kunci dalam menjelaskan gangguan reproduksi yang terjadi pada sindrom ini.

3. METODE PENELITIAN

Kajian ini menggunakan metode studi pustaka dengan pendekatan naratif untuk mengeksplorasi hubungan antara resistensi insulin, kegemukan, dan sindrom ovarium polikisti. Kajian dilakukan dengan menelaah sumber-sumber ilmiah yang relevan seperti artikel jurnal dan dokumen resmi yang diterbitkan dalam kurun waktu 5 tahun terakhir.

Data dalam kajian ini diperoleh dari berbagai basis data ilmiah daring seperti PubMed dan Google Scholar. Literatur yang dikaji dipilih berdasarkan kriteria inklusi tertentu, yaitu berupa artikel asli maupun artikel tinjauan, berbahasa Inggris maupun Indonesia, serta membahas topik utama yang berkaitan dengan SPOK, kegemukan dan resistensi insulin. Teknik pengumpulan data dilakukan melalui pencarian sistematis dengan menggunakan kata kunci seperti “Polycystic Ovary Syndrome”, “Overweight-Obese”, and “Insulin Resistance”. Seluruh artikel yang diperoleh kemudian dianalisis secara kualitatif menggunakan pendekatan tematik. Analisis dilakukan dengan mengelompokkan isi literatur berdasarkan tema-tema utama yang relevan dengan fokus kajian, yaitu kontribusi resistensi insulin dan obesitas terhadap perkembangan PCOS.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berbagai studi telah meneliti hubungan antara kegemukan, resistensi insulin, dan sindrom ovarium polikistik dari berbagai sudut pandang, baik melalui pendekatan epidemiologis maupun molekuler. Secara umum, temuan-temuan tersebut menunjukkan adanya keterkaitan yang kuat antara kegemukan dan resistensi insulin dengan kejadian SPOK. Untuk memberikan gambaran yang lebih sistematis dan komprehensif, Tabel 1 merangkum beberapa penelitian

utama yang relevan dengan topik ini, mencakup populasi yang diteliti, temuan utama, serta kontribusinya dalam menjelaskan mekanisme hubungan antara ketiga faktor tersebut.

Tabel 1. Studi Terkait Kegemukan dan Resistensi Insulin pada Perkembangan SPOK.

No	Nama Peneliti, Negara, Tahun, Judul	Populasi	Temuan Penelitian	Kontribusi Terhadap SPOK
1.	Mohapatra I dan Samantaray S R, India, 2024, <i>BMI and Polycystic Ovary Syndrome: Demographic Trends in Weight and Health.</i>	143 perempuan dengan SPOK, 75,5% tergolong kegemukan dan obesitas	Pasien obesitas memiliki HOMA-IR, glukosa, dan insulin puasa yang lebih tinggi, serta gangguan menstruasi lebih sering	Obesitas memperburuk resistensi insulin dan gejala SPOK, memperkuat kaitan antara kegemukan, IR, dan SPOK.
2.	Bril F dkk, USA, 2023, <i>Adipose Tissue Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome.</i>	Studi sistematis pada wanita SPOK, termasuk yang non-obesitas	Disfungsi jaringan adiposa seperti gangguan GLUT-4, inflamasi, dan stres oksidatif umum ditemukan pada SPOK.	Disfungsi adiposa, bukan hanya obesitas, berperan besar dalam gangguan metabolik dan inflamasi pada SPOK.
3.	Cena H, dkk, Italy, 2020, <i>Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists.</i>	Wanita dengan obesitas dan SPOK, serta gangguan fertilitas	Obesitas memperburuk hasil reproduksi dan berkontribusi pada infertilitas. Terdapat hubungan patofisiologis antara obesitas, gangguan GLP-1,	Menguatkan peran obesitas dan resistensi insulin dalam patogenesis SPOK dan menunjukkan potensi terapi target (GLP-1 RA) untuk

			dan PCOS. GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) seperti liraglutide menunjukkan potensi dalam menurunkan berat badan dan kadar testosteron, serta memperbaiki sebagian parameter metabolik	memperbaiki kondisi tersebut
4.	Dapas M dan Dunaif A, Eropa, 2022, <i>Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification.</i>	Studi asosiasi genom luas (GWAS) pada populasi 257.193 wanita Eropa	Obesitas (Body Mass Index, Waist to Hip Ratio, Visceral Adiposa Tissue) meningkatkan risiko SPOK dan gangguan reproduksi lainnya secara observasional dan genetik. Mediator utama adalah leptin, insulin, dan resistensi insulin	Menguatkan peran kausal obesitas dan disfungsi metabolik dalam patogenesis SPOK melalui pendekatan genetik.
5.	Venkatesh dkk, Eropa, 2022, <i>Obesity and risk of female reproductive</i>	Studi asosiasi genom luas pada populasi 257.193 wanita Eropa	Obesitas meningkatkan risiko SPOK dan kondisi ginekologis	Menjelaskan kontribusi genetik obesitas viseral dalam risiko SPOK,

	<i>conditions: A Mendelian randomisation study.</i>		lainnya. Studi Mendelian Randomization menunjukkan asosiasi kausal antara lemak visceral dan gangguan reproduksi.	memberikan arah terapi pencegahan
6.	Elkind K E dkk, Louisiana, 2022, <i>Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study</i>	Wanita obesitas dengan SPOK, n = 82	Liraglutide 3 mg selama 32 minggu menurunkan berat badan (-5,7% vs -1,4%) dan FAI lebih signifikan dibanding plasebo	Menunjukkan efektivitas GLP-1 RA (liraglutide) dalam manajemen berat badan dan hiperandrogenisme pada SPOK, mendukung pendekatan gaya hidup dan intervensi farmakologis berbasis penurunan berat badan.
7.	Hu L dkk, China, 2022, <i>Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and</i>	Wanita obesitas dengan SPOK (n = 81), usia 18–40 tahun Desain: Uji prospektif non-acak: kelompok obat (metformin	Remisi lengkap SPOK lebih tinggi pada kelompok bedah (78% vs 15%). Faktor kunci remisi adalah BMI akhir:	Menunjukkan bahwa penurunan berat badan substansial sangat penting dalam remisi SPOK, memperkuat pendekatan

	<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>	+ kontrasepsi hormonal) vs. kelompok bedah (sleeve gastrectomy)	<27.5 (obat) dan <26 (bedah)	intervensi gaya hidup untuk mencapai BMI target
8.	Zhang H dkk, China, 2023, <i>Relationship between body composition, insulin resistance, and hormonal profiles in women with polycystic ovary syndrome.</i>	Populasi: 166 wanita dengan SPOK dan 139 kontrol sehat, usia reproduktif Desain: Studi potong lintang, analisis komposisi tubuh, resistensi insulin (HOMA-IR), dan hormon seks.	Baik SPOK dengan/ tanpa obesitas memiliki resistensi insulin dan hiperandrogenisme yang lebih berat dibanding kontrol. Lemak tubuh berkorelasi negatif dengan kadar LH dan androstenedion hanya pada kelompok SPOK.	Menekankan pentingnya pengaruh komposisi lemak tubuh terhadap disfungsi metabolik dan hormonal pada SPOK, mendukung pendekatan edukasi gizi dan aktivitas fisik dalam terapi SPOK.

Penelitian oleh Dapas dan Dunaif (2022) memberikan wawasan mendalam tentang mekanisme genetik yang mendasari sindrom ovarium polikistik. Studi ini menggunakan pendekatan genomik untuk mengidentifikasi faktor genetik yang terlibat dalam patogenesis SPOK, dengan menyoroti peran obesitas dan disfungsi metabolik sebagai faktor risiko utama. Mereka menemukan bahwa obesitas, yang diukur melalui indeks massa tubuh (BMI), rasio pinggang-pinggul, dan lemak visceral, meningkatkan kemungkinan terjadinya SPOK melalui jalur molekuler yang melibatkan leptin, insulin, dan resistensi insulin. Penemuan ini penting karena menunjukkan bahwa SPOK bukan hanya disebabkan oleh faktor lingkungan atau gaya hidup, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor genetik yang mengatur respons tubuh terhadap obesitas. Hal ini mengarah pada pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana obesitas dapat berperan sebagai mediator dalam perkembangan SPOK, serta memberi dasar bagi

pengembangan terapi yang lebih efektif berbasis genetik dan metabolik (Dapas dan Dunaif, 2022).

Di sisi lain, studi oleh Venkatesh dkk. (2022) mengaplikasikan metode Mendelian Randomization untuk mengungkap hubungan kausal antara obesitas dan risiko gangguan reproduksi, termasuk SPOK. Mereka menemukan bahwa obesitas visceral berkontribusi secara langsung terhadap peningkatan risiko SPOK melalui jalur genetik yang mengatur distribusi lemak tubuh. Penelitian ini memperkuat temuan sebelumnya tentang pentingnya lemak visceral dalam mempengaruhi hormon reproduksi dan metabolisme, yang dapat memicu SPOK. Metode Mendelian Randomization, yang mengurangi bias akibat faktor-faktor luar, memberikan bukti kausal yang lebih kuat bahwa obesitas bukan hanya faktor penyerta, tetapi memiliki peran sentral dalam perkembangan SPOK. Pendekatan ini membuka potensi baru dalam penelitian untuk menargetkan obesitas sebagai intervensi utama dalam pencegahan dan pengobatan PCOS, serta memberikan gambaran bahwa penanganan SPOK yang berbasis pada faktor genetik dan metabolik mungkin lebih efektif dalam jangka panjang (Venkatesh dkk., 2022).

Penelitian oleh Cena dkk. (2020) menggarisbawahi pentingnya penurunan berat badan dalam menangani obesitas pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik, yang juga berhubungan dengan infertilitas. Mereka menunjukkan bahwa obesitas memperburuk hasil reproduksi pada pasien SPOK dan mempengaruhi mekanisme fisiologis yang berkaitan dengan gangguan hormon, seperti resistensi insulin dan peningkatan kadar testosteron. Salah satu pendekatan terapi yang menjanjikan adalah penggunaan agonis reseptor GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1), yang terbukti efektif dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki profil hormon pada pasien obesitas dengan PCOS. GLP-1 receptor agonists (seperti liraglutide) tidak hanya mengatasi obesitas tetapi juga dapat memperbaiki parameter metabolik dan mengurangi hiperandrogenisme, sehingga memberikan potensi untuk memperbaiki kondisi SPOK dan meningkatkan fertilitas. Dengan demikian, terapi berbasis GLP-1 memberikan solusi terapeutik baru yang lebih terfokus pada pengaturan metabolisme dan hormon untuk wanita dengan SPOK dan obesitas (Cena, Chiovato, & Nappi, 2020).

Selain itu, studi oleh Hu dkk. (2022) meneliti efektivitas bariatrik bedah pada wanita dengan obesitas dan SPOK. Mereka menemukan bahwa prosedur bedah bariatrik, seperti sleeve gastrectomy, lebih efektif dalam mencapai remisi SPOK dibandingkan dengan terapi medis tradisional. Remisi lengkap SPOK tercatat lebih tinggi pada kelompok yang menjalani prosedur bedah (78% vs 15% pada kelompok obat). Penurunan berat badan yang substansial melalui prosedur bedah ini terbukti sangat penting untuk mengembalikan keseimbangan

hormonal dan metabolik, yang pada gilirannya mengurangi gejala-gejala SPOK. Temuan ini memperkuat konsep bahwa intervensi berat badan yang drastis dapat membawa hasil yang lebih baik dalam pengelolaan SPOK, memberikan wawasan lebih lanjut mengenai pentingnya strategi penurunan berat badan yang lebih agresif untuk kasus-kasus SPOK yang lebih parah dan refrakter terhadap terapi lainnya (Hu et al., 2022).

Penelitian oleh Elkind-Hirsch dkk. (2022) memberikan bukti lebih lanjut mengenai efektivitas liraglutide dalam pengelolaan SPOK pada pasien obesitas. Liraglutide, sebuah agonis GLP-1, terbukti menurunkan berat badan secara signifikan dan memperbaiki profil hormonal, termasuk penurunan FAI (free androgen index), pada wanita dengan SPOK. Studi ini menunjukkan bahwa liraglutide 3 mg dapat menjadi terapi tambahan yang efektif dalam mengatasi masalah berat badan, ketidakseimbangan hormonal, dan resistensi insulin pada wanita dengan SPOK. Hasil ini mendukung terapi berbasis GLP-1 receptor agonists sebagai pendekatan terapeutik yang menjanjikan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien PCOS, serta mengatasi masalah metabolik dan reproduksi yang sering dialami oleh wanita obes dengan PCOS (Elkind-Hirsch et al., 2022).

Penelitian terbaru semakin memperjelas hubungan erat antara obesitas, disfungsi jaringan adiposa, dan patofisiologi sindrom ovarium polikistik. Mohapatra dan Samantaray (2024) menekankan bahwa peningkatan indeks massa tubuh (IMT) secara konsisten terlihat pada populasi wanita dengan SPOK, terutama pada kelompok usia muda. Studi mereka menunjukkan bahwa tren demografis terkait IMT mengindikasikan peningkatan prevalensi obesitas sebagai faktor kunci yang memengaruhi manifestasi klinis SPOK, termasuk gangguan menstruasi dan infertilitas. Hal ini menyoroti pentingnya deteksi dini dan pengelolaan berat badan sebagai bagian integral dari strategi manajemen SPOK, khususnya di wilayah dengan angka obesitas yang tinggi (Mohapatra & Samantaray, 2024).

Bril et al. (2023) mendalami aspek yang lebih biomolekuler dari hubungan ini dengan menunjukkan bahwa disfungsi jaringan adiposa adalah ciri khas SPOK, bahkan pada wanita tanpa obesitas. Mereka mengidentifikasi perubahan fenotip adiposit yang menyebabkan lipolisis yang berlebihan, infiltrasi makrofag proinflamasi, dan disregulasi adipokin seperti adiponektin dan leptin. Kondisi ini memperburuk resistensi insulin dan meningkatkan risiko metabolik pada pasien SPOK. Oleh karena itu, tidak hanya jumlah lemak tubuh yang berperan, tetapi juga fungsi jaringan lemak yang menjadi kontributor penting terhadap gangguan metabolik dan endokrin dalam SPOK (Bril et al., 2023).

Zhang dkk. (2023) mendukung temuan ini dengan meneliti komposisi tubuh, resistensi insulin, dan profil hormonal pada wanita dengan SPOK. Mereka menemukan bahwa

peningkatan massa lemak, terutama lemak visceral, sangat berkorelasi dengan kadar insulin puasa yang tinggi, peningkatan HOMA-IR, dan hiperandrogenisme. Studi ini menekankan bahwa obesitas, khususnya distribusi lemak yang tidak sehat, merupakan penentu utama dari derajat keparahan SPOK. Penelitian menyarankan bahwa evaluasi komposisi tubuh secara detail seharusnya menjadi bagian dari penilaian klinis rutin untuk pasien SPOK, bukan hanya pengukuran IMT (Zhang et al., 2023)

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Kegemukan dan resistensi insulin memberikan kontribusi penting dalam patogenesis Sindrom Ovarium Polikistik. Keduanya saling memperkuat dalam menciptakan kondisi hiperandrogenisme dan disfungsi ovulasi yang menjadi ciri khas SPOK. Kajian ini menunjukkan bahwa pendekatan manajemen terhadap pasien SPOK harus mempertimbangkan intervensi terhadap obesitas dan resistensi insulin secara bersamaan. Intervensi gaya hidup seperti diet, aktivitas fisik, serta terapi farmakologis untuk meningkatkan sensitivitas insulin sangat penting dalam meningkatkan hasil reproduksi pada pasien SPOK.

DAFTAR REFERENSI

- Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Mar;14(2):131-143. doi: 10.1080/17446651.2019.1576522. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30767580; PMCID: PMC6992448.
- Barthelmess, E. K., & Naz, R. K. (2023). Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1165342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1165342>
- Bril F, Ezech U, Amiri M, Hatoum S, Pace L, Chen YH, Bertrand F, Gower B, Azziz R. Adipose Tissue Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 21;109(1):10-24. doi: 10.1210/clinem/dgad356. PMID: 37329216; PMCID: PMC10735305.
- Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, Gregorio C, De Giuseppe R, Bosetti A, Di Profio E, Zuccotti G. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*. 2021 May 28;13(6):1848. doi: 10.3390/nu13061848. PMID: 34071499; PMCID: PMC8228678.
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):e2695–709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285. PMID: 32442310; PMCID: PMC7457958.

- Christ, J.P.; Cedars, M.I. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics* 2023, 13, 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
- Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev.* 2022 Nov 25;43(6):927-965. doi: 10.1210/endrev/bnac001. PMID: 35026001; PMCID: PMC9695127.
- Dapas, M., Lin, F. T. J., Nadkarni, G. N., Sisk, R., Legro, R. S., Urbanek, M., ... & Dunaif, A. (2022). Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised machine learning approach. *PLOS Medicine*, 19(1), e1004053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004053>
- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020 Oct-Dec;13(4):261-271. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33627974; PMCID: PMC7879843.
- Di Dalmazi, G., Pagotto, U., Pasquali, R., & Vicennati, V. (2022). Insulin and androgen excess: implications for the polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(2), 95–106. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00278-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00278-0)
- Dokras, A., Stener-Victorin, E., Yildiz, B. O., Li, R., Ottey, S., & Shah, D. (2020). Androgen excess and polycystic ovary syndrome: implications for cardiometabolic and reproductive health. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(9), 754–770. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30109-0)
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2020). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 41(4), 538–576. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa010>
- Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022 Aug;118(2):371-381. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.027. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35710599.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Gasner A, Rehman A. Primary Amenorrhea. [Updated 2023 Dec 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554469/>
- Hedayat, K. M., Lapraz, J.-C., & Schuff, B. (2020). *Menstruation disorders: Oligomenorrhea* (Chapter 34, pp. 227–231). In K. M. Hedayat & J.-C. Lapraz (Eds.), *The theory of endobiogeny* (Vol. 4: *Bedside handbook*). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816965-0.00034-2>

- Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x. PMID: 25471927; PMCID: PMC4859313.
- Hu KL, Gan K, Ying Y, Zheng J, Chen R, Xue J, Wu Y, Liu Y, Zhu Y, Xing L, Zhang D. Oligo/Amenorrhea Is an Independent Risk Factor Associated With Low Ovarian Response. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 9;12:612042. doi: 10.3389/fendo.2021.612042. PMID: 34177795; PMCID: PMC8220146
- Hu L, Ma L, Xia X, Ying T, Zhou M, Zou S, Yu H, Yin J. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3217-e3229. doi: 10.1210/clinem/dgac294. PMID: 35554540; PMCID: PMC9282367.
- Kim, J., Montagnani, M., & Koh, K. K. (2020). Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation Research*, 126(7), 926–948. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315816>
- Lim, S. S., Davies, M. J., Norman, R. J., & Moran, L. J. (2019). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 25(2), 168–186. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy036>
- Mohapatra I, Samantaray SR. BMI and Polycystic Ovary Syndrome: Demographic Trends in Weight and Health. *Cureus*. 2024 Mar 3;16(3):e55439. doi: 10.7759/cureus.55439. PMID: 38567220; PMCID: PMC10986768.
- Morales, A. J., Laughlin, G. A., & Yen, S. S. C. (2021). Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome: a key link to androgen excess and ovarian dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(2), e872–e881. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa836>
- Neven, A., Dewailly, D., Lambert-Messerlian, G., & Laven, J. S. E. (2022). The role of insulin resistance in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Reproduction*, 164(5), F37–F52. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0624>
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004. PMID: 14711538.
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes*. 2021 May 15;12(5):616-629. doi: 10.4239/wjdv12.i5.616. PMID: 33995849; PMCID: PMC8107978.
- Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, Rahmioglu N, Becker CM, Granne I, Zondervan KT, Holmes MV, Lindgren CM, Wittemans LBL. Obesity and risk of female

reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. PLoS Med. 2022 Feb 1;19(2):e1003679. doi: 10.1371/journal.pmed.1003679. Erratum in: PLoS Med. 2022 Sep 2;19(9):e1004095. doi: 10.1371/journal.pmed.1004095. PMID: 35104295; PMCID: PMC8806071.

World Health Organization. (2022). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Zhang H, Wang W, Zhao J, Jiao P, Zeng L, Zhang H, Zhao Y, Shi L, Hu H, Luo L, Fukuzawa I, Li D, Li R, Qiao J. Relationship between body composition, insulin resistance, and hormonal profiles in women with polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 9;13:1085656. doi: 10.3389/fendo.2022.1085656. PMID: 36699018; PMCID: PMC9869160.