

TESIS

**PERBEDAAN NILAI TNF- α , IMT DAN
LINGKAR PINGGANG PADA KELOMPOK
NORMAL DAN PREDIABETES DARI KELUARGA
TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2**



SALWA NUR AFIFAH

04112682327007

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

TESIS

PERBEDAAN NILAI TNF- α , IMT DAN LINGKAR PINGGANG PADA KELOMPOK NORMAL DAN PREDIABETES DARI KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Magister Biomedik (M.Biomed)**



SALWA NUR AFIFAH

04112682327007

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

PERBEDAAN NILAI TNF- α , IMT DAN LINGKAR PINGGANG PADA KELOMPOK NORMAL DAN PREDIABETES DARI KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat
memperoleh gelar Magister Biomedik (M.Biomed)

oleh:

SALWA NUR AFIFAH

04112682327007

Palembang, 09 Juli 2025

Pembimbing I



Dr. dr. Phey Liana, SpPK(K)
NIP 198108032006042001

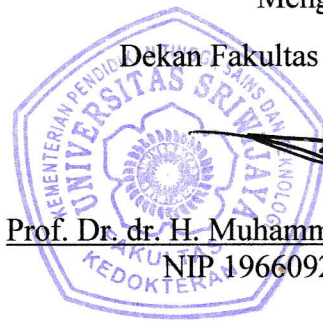
Pembimbing II



Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed
NIP 199010132015042004

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir tesis dengan judul “Perbedaan Nilai TNF- α , IMT dan Lingkar Pinggang pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 09 Juli 2025.

Palembang, 09 Juli 2025

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa laporan akhir tesis

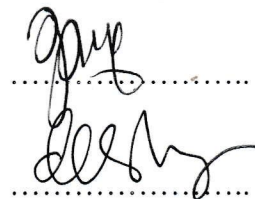
Ketua :

1. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002



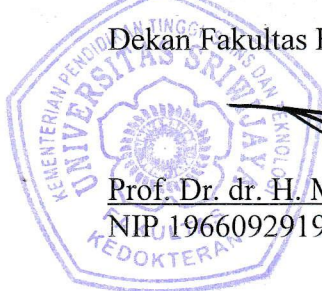
Anggota :

2. Dr. dr. Phey Liana, SpPK(K)
NIP 198108032006042001
3. Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed
NIP 199010132015042004
4. Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD.KR,M.Kes
NIP 197207172008012007
5. Prof. Dr. dr Muhammad Zulkarnain, M.Med. Sc,PKK
AIFO-K, SpKKLP
NIP 196109031989031002



Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001



Koordinator Program Studi



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Salwa Nur Afifah

NIM : 04112682327007

Judul : Perbedaan Nilai TNF- α , IMT dan Lingkar Pinggang pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan / plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan / plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 09 Juli 2025



Salwa Nur Afifah

ABSTRAK

Perbedaan Nilai TNF- α , IMT dan Lingkar Pinggang pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

(Salwa Nur Afifah, 09 Juli 2025, 148)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : Prediabetes merupakan kondisi intermediat yang berisiko tinggi berkembang menjadi diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Keluarga tingkat pertama penderita DMT2 memiliki kerentanan genetik dan lingkungan yang signifikan. Deteksi dini melalui biomarker inflamasi seperti TNF- α serta parameter antropometri seperti indeks massa tubuh (IMT) dan lingkar pinggang diperlukan dalam skrining populasi berisiko.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* pada 68 subjek keluarga tingkat pertama penderita DMT2 di Palembang. Data dikumpulkan melalui wawancara, pengukuran antropometri (IMT dan lingkar pinggang), serta pemeriksaan kadar TNF- α menggunakan metode ELISA. Analisis menggunakan uji *independent t-test*, *Mann-Whitney* dan kurva ROC.

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna pada kadar TNF- α ($p = 0,000$), IMT ($p = 0,013$), dan lingkar pinggang ($p = 0,017$) antara kelompok normal dan prediabetes. Nilai *cut-off* yang diperoleh adalah TNF- α sebesar 74,99 pg/mL, IMT 29,05 kg/m², dan lingkar pinggang 89 cm.

Kesimpulan : TNF- α , IMT, dan lingkar pinggang menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok normoglikemik dan prediabetes. Nilai *cut-off* yang diperoleh berpotensi digunakan dalam skrining awal risiko prediabetes pada keluarga tingkat pertama penderita DMT2.

Kata Kunci : TNF- α , IMT, lingkar pinggang, prediabetes, *cut-off*, DMT2.

ABSTRACT

Differences in TNF- α Levels, BMI, and Waist Circumference Between Normal and Prediabetic Individuals Among First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

(Salwa Nur Afifah, July 9 2025, 148)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background : Prediabetes is an intermediate condition with a high risk of progressing to type 2 diabetes mellitus (T2DM). First-degree relatives of individuals with T2DM possess significant genetic and environmental susceptibility. Early detection using inflammatory biomarkers such as TNF- α , along with anthropometric parameters like body mass index (BMI) and waist circumference, is essential for screening at-risk populations.

Methods : This cross-sectional study included 68 subjects who were first-degree relatives of T2DM patients in Palembang. Data were collected through interviews, anthropometric measurements (BMI and waist circumference), and TNF- α levels assessed by ELISA. Data analysis was performed using independent t-test, Mann-Whitney U test, and ROC curve analysis.

Results : Significant differences were found between normal and prediabetic groups in TNF- α levels ($p = 0.000$), BMI ($p = 0.013$), and waist circumference ($p = 0.017$). The cut-off values identified were 74.99 pg/mL for TNF- α , 29.05 kg/m² for BMI, and 89 cm for waist circumference.

Conclusion : TNF- α , BMI, and waist circumference differed significantly between normoglycemic and prediabetic individuals. The cut-off values obtained may serve as potential markers for early screening of prediabetes among first-degree relatives of T2DM patients.

Keywords : TNF- α , BMI, waist circumference, prediabetes, cut-off, type 2 diabetes mellitus.

RINGKASAN

Perbedaan Nilai TNF- α , IMT dan Lingkar Pinggang pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 09 Juli 2025

Salwa Nur Afifah dibimbing oleh Dr. dr, Phey Liana, SpPK(K) dan Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed

Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xix + 128 halaman, 10 Tabel, 9 Gambar, 11 Lampiran

Prediabetes merupakan kondisi transisi yang berisiko tinggi berkembang menjadi diabetes melitus tipe 2 (DMT2), terutama pada individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama penderita DMT2. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar TNF- α , indeks massa tubuh (IMT), dan lingkar pinggang antara kelompok normoglikemik dan prediabetes pada populasi berisiko tinggi tersebut. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan potong lintang, melibatkan 68 subjek di Kota Palembang. Data dikumpulkan melalui wawancara, pengukuran IMT dan lingkar pinggang, serta pemeriksaan kadar TNF- α menggunakan metode ELISA. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji Mann-Whitney untuk TNF- α , uji t-independen untuk IMT dan lingkar pinggang, serta analisis kurva ROC untuk menentukan nilai cut-off dari masing-masing parameter. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok normal dan prediabetes terhadap kadar TNF- α ($p = 0,000$), IMT ($p = 0,013$), dan lingkar pinggang ($p = 0,017$). Nilai cut-off yang diperoleh dari analisis ROC adalah 74,99 pg/mL untuk TNF- α , 29,05 kg/m² untuk IMT, dan 89 cm untuk lingkar pinggang. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar TNF- α , IMT, dan lingkar pinggang menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok normoglikemik dan prediabetes pada keluarga tingkat pertama penderita DMT2. Nilai cut-off yang diperoleh dapat digunakan sebagai ambang batas awal dalam mendeteksi risiko prediabetes. Penelitian ini juga menggambarkan distribusi karakteristik demografi dan klinis subjek, serta menegaskan pentingnya pendekatan multidimensi dalam skrining dini populasi berisiko.

Kata Kunci : TNF- α , IMT, lingkar pinggang, prediabetes, Analisis ROC

SUMMARY

Differences in TNF- α , BMI, and Waist Circumference Between Normoglycemic and Prediabetic Groups Among First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Scientific Paper in the form of a Thesis, July 9th, 2025

Salwa Nur Afifah Supervised by Dr. Phey Liana, SpPK(K) and Dr. Desi Oktariana, M.Biomed

Master's Program in Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 128 pages, 10 tables, 9 pictures, 11 attachments

Prediabetes is a transitional state with a high risk of progressing to type 2 diabetes mellitus (T2DM), particularly among individuals with a family history of the disease. This study aimed to analyze the differences in tumor necrosis factor- α (TNF- α), body mass index (BMI), and waist circumference between normoglycemic and prediabetic individuals from first-degree relatives of T2DM patients. This analytical observational study employed a cross-sectional design and involved 68 subjects in Palembang. Data were collected through interviews, anthropometric measurements (BMI and waist circumference), and TNF- α analysis using the ELISA method. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test for TNF- α , independent t-test for BMI and waist circumference, and ROC curve analysis to determine the optimal cut-off values of each parameter. The results demonstrated statistically significant differences in TNF- α levels ($p = 0.000$), BMI ($p = 0.013$), and waist circumference ($p = 0.017$) between normoglycemic and prediabetic groups. The cut-off values determined were 74.99 pg/mL for TNF- α , 29.05 kg/m² for BMI, and 89 cm for waist circumference. This study concludes that TNF- α , BMI, and waist circumference significantly differ between normoglycemic and prediabetic individuals among first-degree relatives of T2DM patients. The obtained cut-off values may serve as preliminary thresholds for early detection of prediabetes. In addition, this research provides insights into the demographic and clinical characteristics of the study population and emphasizes the importance of a multidimensional approach in the early screening of high-risk groups.

Keywords: TNF- α , BMI, waist circumference, prediabetes, ROC analysis

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Perbedaan Nilai TNF- α , IMT, dan Lingkar Pinggang pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Tesis ini disusun dengan tujuan untuk memberikan kontribusi ilmiah dalam memahami deteksi dini prediabetes melalui biomarker inflamasi dan parameter antropometri, khususnya pada populasi yang memiliki risiko genetik tinggi terhadap diabetes melitus tipe 2. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa proses penyusunan tesis ini tidaklah mudah dan tentu masih terdapat kekurangan. Untuk itu, penulis membuka diri dengan tulus terhadap setiap saran dan kritik membangun demi penyempurnaan di masa mendatang.

Keberhasilan penyusunan skripsi ini tentunya tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

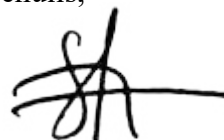
1. Dr. dr. Phey Liana, SpPK(K) dan Dr. dr Desi Oktariana, M.Biomed., selaku dosen pembimbing yang dengan penuh kesabaran dan ketulusan telah membimbing, mengarahkan, dan mendampingi penulis hingga tesis ini terselesaikan dengan baik.
2. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed, Prof. Dr. dr. Radiaty Umi Partan, SpPD.KR,M.Kes, dan Prof. Dr. dr Muhammad Zulkarnain, M.Med. Sc,PKK, AIFO-K, SpKKLP. Subsp ROMA, FISIK, FISCM., selaku dosen penguji atas saran, kritik, dan tambahan wawasan yang sangat berharga bagi penyempurnaan tesis ini.
3. Seluruh dosen Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas ilmu, bimbingan, dan pengalaman yang telah diberikan selama proses pendidikan.

4. Staf administrasi dan tenaga kependidikan di lingkungan Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah membantu dalam berbagai proses administrasi dan kebutuhan akademik.
5. Seluruh staf Laboratorium Bioteknologi Kedokteran Universitas Sriwijaya atas bimbingan teknis dan dukungan selama proses penelitian berlangsung.
6. Orang tuaku tercinta, ayah dan ibu, yang selalu menjadi sumber doa, kekuatan, dan kasih sayang tak terbatas. Terima kasih atas segala pengorbanan, semangat, dan ketulusan yang tiada pernah putus meski anakmu hampir menyerah.
7. Adik-adikku tersayang serta sahabat-sahabat terbaik yang senantiasa memberi doa, dukungan moral, dan semangat dalam setiap langkah perjalanan ini.
8. Rekan seperjuangan “Biomedik Squad 2023”, yang telah saling menguatkan dan menemani dalam suka maupun duka. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan luar biasa ini.
9. Bahkan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan, dukungan, maupun motivasi secara langsung maupun tidak langsung.

Akhir kata, penulis mohon semoga segala kebaikan, ketulusan, dan bantuan yang telah diberikan dibalas dengan limpahan berkah dan kemudahan dari Allah SWT. Semoga tesis ini dapat menjadi sumbangsih kecil yang bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan memberikan inspirasi bagi penelitian selanjutnya.

Palembang, 09 Juli 2025

Penulis,



Salwa Nur Afifah

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Salwa Nur Afifah

NIM : 04112682327007

Judul : Perbedaan Nilai TNF- α , IMT dan Lingkar Pinggang pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

Saya memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk memublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam jangka waktu 1 (satu) tahun saya belum memublikasikan karya tersebut. Dalam hal ini, saya menyetujui untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding Author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa adanya paksaan dari pihak mana pun.

Palembang, 09 Juli 2025



Salwa Nur Afifah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko	5

2.1.3	Patofisiologi	6
2.1.4	Diagnosis	7
2.2	Prediabetes	8
2.2.1	Definisi	8
2.2.2	Etiologi dan Faktor Risiko	8
2.2.3	Patofisiologi	9
2.2.4	Diagnosis	13
2.2.5	HbA1c Sebagai Diagnosis.....	13
2.3	Keluarga Tingkat Pertama.....	15
2.3.1	Definisi	15
2.3.2	Hubungan FDR dengan Prediabetes	15
2.4	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> (TNF- α)	17
2.4.1	Definisi	17
2.4.2	Metabolisme dan Kinetik	18
2.4.3	Struktur.....	19
2.4.4	Fungsi dan Pensinyalan.....	21
2.4.5	Hubungan TNF- α dengan Prediabetes	23
2.5	Indeks Massa Tubuh (IMT).....	25
2.5.1	Definisi	25
2.5.2	Klasifikasi dan Interpretasi Hasil	25
2.5.3	Hubungan IMT dengan Prediabetes	26
2.6	Lingkar Pinggang	28
2.6.1	Definisi.....	28
2.6.2	Standar dan Nilai <i>Cut-Off</i>	28
2.6.3	Hubungan Lingkar Pinggang dengan Prediabetes	29
2.7	Kerangka Teori.....	32
2.8	Kerangka Konsep	33
BAB III METODE PENELITIAN		34
3.1	Jenis Penelitian.....	34
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	34
3.2.1	Waktu Penelitian	34
3.2.2	Tempat Penelitian.....	34
3.3	Populasi dan Sampel	34
3.3.1	Populasi	34
3.3.2	Sampel.....	34
3.3.2.1	Besar Sampel.....	34
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel	35
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	36
3.4	Variabel Penelitian	36
3.5	Definisi Operasional.....	37
3.6	Prosedur Kerja.....	39
3.6.1	Pengumpulan Responden dan Pengambilan Darah.....	39
3.6.2	Pemeriksaan HbA1c dan TNF- α	41
3.6.2.1	Pemeriksaan HbA1c	41
3.6.2.2	Pemeriksaan Sitokin TNF- α	42

3.6.3	Pelaporan dan Pencatatan Hasil	44
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	44
3.7.1	Pengolahan Data.....	44
3.7.2	Analisis Data	45
3.8	Alur Penelitian	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		47
4.1	Hasil Penelitian	47
4.1.1	Analisis Univariat.....	49
4.1.2	Analisis Bivariat.....	55
4.2	Pembahasan.....	58
4.2.1	Gambaran Umum Karakteristik Subjek Penelitian	58
4.2.2	Perbedaan TNF- α , IMT, Lingkar Pinggang Berdasarkan Kelompok Nilai HbA1c	69
4.2.3	Perbedaan TNF- α , IMT, Lingkar Pinggang Berdasarkan Kelompok Jenis Kelamin	73
4.2.4	Korelasi Usia dengan Biomarker	74
4.2.5	<i>Cut Off Point</i> TNF- α , IMT, Lingkar Pinggang Berdasarkan Analisis ROC.....	76
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	77
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		78
5.1	Kesimpulan.....	78
5.2	Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA		79
LAMPIRAN.....		97

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Interpretasi Hasil Pemeriksaan HbA1c	14
Tabel 3.1 Definisi Operasional	37
Tabel 4.1 Gambaran Distribusi Frekuensi Karakteristik Subjek Penelitian	49
Tabel 4.2 Uji Normalitas dan Homogenitas Perkelompok	50
Tabel 4.3 Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian Seluruh Kelompok.....	53
Tabel 4.4 Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Kelompok Nilai HbA1c	54
Tabel 4.5 Perbedaan Biomarker Berdasarkan Kelompok Nilai HbA1c	55
Tabel 4.6 Perbedaan Biomarker Berdasarkan Jenis Kelamin	56
Tabel 4.7 Korelasi Usia dengan Biomarker TNF- α , IMT, Lingkar Pinggang.	56
Tabel 4.8 Analisis ROC	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>The Egregious Eleven</i>	7
Gambar 2.2 Cacat Patofisiologis pada Diabetes Melitus Tipe 2 dan Prediabetes	10
Gambar 2.3 Pembentukan Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) dari Pengikatan Glukosa ke Hemoglobin.....	14
Gambar 2.4 Struktur Protein TNF- α	20
Gambar 2.5 Skema Jalur Pensinyalan yang Dimediasi Oleh TNF-R1 dan TNF-R2	22
Gambar 2.6 Pengaruh Sitokin Inflamasi pada Status Resistensi Insulin	24
Gambar 3.1 Alur Pemeriksaan	46
Gambar 4.1 Bagan Pengambilan Sampel.....	48
Gambar 4.2 Grafik AUC	57

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
ASK1	: Apoptosis Signal-regulator Kinase 1
DMT2	: Diabetes Melitus Type 2
DPP-4	: Dipeptidyl Peptidase-4
FDR	: First Degree Relative
FPG	: Fasting Plasma Glucose
GIP	: Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1	: Glucagon-Like Peptide-1
GLUT4	: Glucose Transporter member 4
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IDF	: Internasional Diabetes Federation
IFG	: Impaired Fasting Glucose
IGF2	: Insuline-like Growth Factor 2
IGT	: Impaired Glucose Tolerance
IL-1 β	: Interleukin 1 β
IL-6	: Interleukin 6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRS1	: Insulin Receptor Substrate 1
IRS2	: Insulin Receptor Substrate 2
JNK	: c-Jun N- terminal Kinase
LITAF	: Lipopolysaccharides-Induced TNF- α Factor
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein-1
NF-KB	: Nuclear Factor Kappa B
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Surveys
NHLBI	: National Heart, Lung and Blood Institute
P38MAPK	: P38 Mitogen-Activated Protein Kinase

PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PCOS	: Polycystic Ovarian Syndrom
PCSK9	: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
PPAR	: Reseptor Peroxisome Proliferator Activatedisoform gamma
RIP-1	: Ribosome Inactivating Protein-1
ROS	: Reactive Oxygen Species
SHIELD	: Study to Help Improve Early Evaluation and Management of Risk Factors Leading to Diabetes
SOCS	: Suppressor of Cytokine Signaling
STAT3	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
sTNFR	: Solvent Tumor Necrosis Factor Receptor
TACE	: TNF- α Converting Enzyme
TCF7L2	: Transcription Factor 7 Like 2
TLR4	: Toll-Like Receptor 4
TNF-R1	: Tumor Necrosis Factor Receptor 1
TNF-R2	: Tumor Necrosis Factor Receptor 2
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-alpha
TRADD	: TNFR1-Associated Death Domain Protein
TRAF-2	: Tumor necrosis factor receptor-Associated Factor 2
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
WAT	: White Adipose Tissue
WHO	: World Health Organization

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Lembar Informasi Penelitian	99
Lampiran 2 Lembar Persetujuan	101
Lampiran 3 Kuesioner.....	102
Lampiran 4 Poster Penelitian	104
Lampiran 5 Sertifikat Etik.....	105
Lampiran 6 Surat Izin Penelitian.....	106
Lampiran 7 Surat Balasan Izin Penelitian.....	109
Lampiran 8 Foto Dokumentasi Penelitian.....	112
Lampiran 9 Analisis SPSS	114
Lampiran 10 Surat Selesai Penelitian	124
Lampiran 11 Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah	127

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah secara terus-menerus, yang disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, resistensi terhadap kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes termasuk dalam tipe ini. Hingga saat ini, DMT2 masih menjadi tantangan kesehatan global. Perubahan pola hidup masyarakat akibat perkembangan zaman turut berkontribusi terhadap meningkatnya angka kejadian penyakit ini di berbagai belahan dunia.^{1,2}

Tahun 2021 *International Diabetes Federation* melaporkan sebanyak 10,5% populasi dewasa (20-79 tahun) menderita diabetes dengan proyeksi 783 juta kasus pada tahun 2045.³ Indonesia menempati posisi kelima penderita diabetes terbanyak di dunia, mencapai 19,5 juta kasus.^{3,4} Di Sumatera Selatan, jumlah kasus meningkat 55,5% dari 279.345 jiwa tahun 2021 menjadi 434.461 jiwa tahun 2022, dengan kasus tertinggi di Kota Palembang sebanyak 112.112 kasus.⁵ Data SKI 2023, menunjukkan prevalensi diabetes di Sumatera Selatan sebesar 1,2% dari total populasi, dimana 44,3% merupakan DMT2.⁶

Penyakit DMT2 dapat terjadi pada ruang lingkup keluarga tingkat pertama.^{7,8} Penelitian pada 713 partisipan membuktikan bahwa individu dengan riwayat keluarga diabetes memiliki risiko 76,3% lebih tinggi mengalami diabetes.⁹ Disebabkan oleh adanya predisposisi genetik yang mempengaruhi resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas, bahkan sebelum munculnya diabetes.¹⁰ Kondisi ini diperparah oleh obesitas dan gaya hidup sedentari. Penelitian pada keluarga tingkat pertama (*First Degree Relative/FDR*) terjadi kecenderungan obesitas perut dan tingginya kandungan lemak visceral yang berhubungan dengan resistensi insulin.^{10,11}

Fase prediabetes menjadi fokus penting karena 70% individu dengan prediabetes berpotensi berkembang menjadi diabetes dalam waktu 10 tahun tanpa intervensi yang tepat.¹²⁻¹⁴ *American Diabetes Association* (ADA) menekankan pentingnya deteksi prediabetes sedini mungkin menggunakan parameter yang lebih

komprehensif, tidak hanya bergantung pada pemeriksaan glukosa darah konvensional.¹²

Parameter antropometri berupa Indeks Massa Tubuh (IMT) dan lingkaran pinggang telah terbukti menjadi indikator risiko awal untuk mengidentifikasi individu yang berpotensi mengalami DM2. Studi *cross-sectional* oleh Bai dkk di China membuktikan hubungan signifikan IMT dan lingkaran pinggang dengan DM2, dimana lingkaran pinggang menunjukkan prediksi lebih baik pada populasi pria.^{15,16} Penelitian lain oleh Rezavita Wanti, menunjukkan bahwa obesitas sentral meningkatkan risiko prediabetes hingga 1,87 kali lipat.¹⁷ Namun, Saksono dkk menggarisbawahi pentingnya pertimbangan variasi etnis dalam penentuan *cut-off point* IMT dan lingkaran pinggang untuk meningkatkan akurasi prediksi.¹⁸

Obesitas terutama tipe sentral tidak hanya berperan sebagai indikator risiko, tetapi juga memiliki mekanisme patofisiologis yang erat kaitannya dengan inflamasi kronis tingkat rendah. Pada obesitas, terjadi perubahan profil imun jaringan adiposa yang mengarah pada inflamasi sistemik.¹⁹ Adiposit yang mengalami hipertrofi menghasilkan sitokin proinflamasi, terutama *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α).¹⁹ Peningkatan TNF- α menginduksi resistensi insulin melalui fosforilasi serin pada adiposit dan jaringan perifer, yang memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan aktivasi jalur transkripsi proinflamasi. Selanjutnya ROS menyebabkan kerusakan struktural sel beta pankreas dan resistensi insulin melalui gangguan pensinyalan insulin, stimulasi produksi glukosa hepatis, dan aktivasi lipolisis.^{20,21}

Penelitian terkini menunjukkan adanya peningkatan signifikan kadar TNF- α pada fase prediabetes, mengindikasikan potensinya sebagai penanda awal kondisi metabolik.²² Haidari dkk memperkuat temuan ini dengan mengidentifikasi peran penting TNF- α dalam perkembangan resistensi insulin.²³ Meskipun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang tidak signifikan secara statistik,²⁴ sitokin TNF- α tetap menjadi parameter yang menarik untuk diteliti, terutama dalam kombinasinya dengan parameter antropometri untuk meningkatkan akurasi prediksi risiko prediabetes.²⁵

Kombinasi pengukuran TNF- α dengan parameter antropometri memberikan pendekatan yang lebih komprehensif dalam menilai risiko prediabetes. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan peningkatan nilai TNF- α disertai dengan kenaikan IMT dan lingkar pinggang sebagai penanda obesitas memiliki risiko progresivitas ke DMT2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan peningkatan salah satu parameter saja.^{22,26}

Meskipun penelitian DMT2 telah banyak dilakukan, pemahaman profil metabolik dan inflamasi pada fase prediabetes FDR masih terbatas. Di Palembang dengan prevalensi DMT2 tinggi, belum ditemukan penelitian publikasi yang menganalisis kombinasi parameter TNF- α , IMT, dan lingkar pinggang pada kelompok normal dan prediabetes dari FDR penderita DMT2. Penelitian ini penting untuk menetapkan nilai *cut-off point* TNF- α , IMT dan lingkar pinggang pada FDR di wilayah Palembang, yang dapat menjadi dasar pengembangan strategi skrining dan intervensi dini yang efektif.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan nilai TNF- α , IMT dan lingkar pinggang pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama Diabetes Melitus Tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan nilai TNF- α , IMT dan lingkar pinggang pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama Diabetes Melitus Tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik subjek, meliputi data demografi (usia, jenis kelamin, riwayat keluarga DMT2), data klinis (nilai HbA1c, tekanan darah), dan faktor gaya hidup (aktivitas fisik, status perokok) pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama penderita DMT2.

2. Mengetahui nilai TNF- α , IMT, dan lingkar pinggang antara kelompok normal dan prediabetes pada keluarga tingkat pertama DMT2.
3. Menganalisis perbedaan TNF- α , IMT, dan lingkar pinggang pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama DMT2.
4. Menentukan nilai *cut-off point* TNF- α , IMT dan lingkar pinggang yang optimal dalam membedakan kelompok normal dan prediabetes pada keluarga tingkat pertama Diabetes Melitus Tipe 2 di wilayah Palembang.

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan yang bermakna nilai TNF- α , IMT dan lingkar pinggang antara kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama DMT2.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Memberikan data ilmiah tentang profil inflamasi (TNF- α) dan parameter antropometri (IMT dan lingkar pinggang) pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama penderita DMT2.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar pengembangan strategi skrining dan intervensi dini yang lebih efektif untuk mendeteksi prediabetes pada keluarga tingkat pertama Diabetes Melitus Tipe 2 untuk mencegah progresivitas ke arah DMT2.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15–33. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2018 Feb;14(2):88–98. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>
3. Webber S. International Diabetes Federation [Internet]. Vol. 102, Diabetes Research and Clinical Practice. 2013. 147–148 p. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
4. IDF. IDF Diabetes Atlas 2021 [Internet]. 10TH ed. IDF official website. IDF; 2021. 1–4 p. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/%0Ahttps://diabetesatlas.org/data/en/world/>
5. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan Tahun 2022 [Internet]. Palembang, Sumatera Selatan; 2022 [cited 2024 Sep 15]. Available from: www.dinkes.sumselprov.go.id
6. BKKP Kemenkes. Survey Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 [Internet]. BKKP Kemenkes. Jakarta; 2023. Available from: https://drive.google.com/file/d/1rjNDG_f8xG6-Y9wmhJUnXhJ-vUFevVJC/view?usp=sharing
7. Ndeti DM, Mutiso V, Musyimi C, Nyamai P, Lloyd C, Sartorius N. Association of Type 2 Diabetes With Family History of Diabetes, Diabetes Biomarkers, Mental and Physical Disorders in a Kenyan Setting. Sci Rep

- [Internet]. 2024;14(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61984-6>
8. Papazafiropoulou AK, Papanas N, Melidonis A, Maltezos E. Family History of Type 2 Diabetes: Does Having a Diabetic Parent Increase the Risk? *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2017;13(1):19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490432/>
 9. Abdulaziz Alrashed F, Ahmad T, Almurdi MM, Alqahtani AS, Alamam DM, Alsubiheen AM. Investigating the Relationship Between Lifestyle Factors, Family History, and Diabetes Mellitus in Non-Diabetic Visitors to Primary Care Centers. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2023;30(9):103777. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103777>
 10. Hu X, Pan X, Ma X, Luo Y, Xu Y, Xiong Q, et al. Contribution of A First-Degree Family History of Diabetes to Increased Serum Adipocyte Fatty Acid Binding Protein Levels Independent of Body Fat Content and Distribution. *Int J Obes* [Internet]. 2016;40(11):1649–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/ijo2016147#:~:text=First-degree relatives of patients,overweight%2Fobesity and cardiovascular disease>
 11. Cederberg H, Stan A. Family History of Type 2 Diabetes Increases The Risk of Both Obesity and Its Complications : Is Type 2 Diabetes A Disease of Inappropriate Lipid Storage ? *J Intern Med* [Internet]. 2014;227(5):540–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041575/>
 12. American Diabetes Association. American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes- 2024 [Internet]. Kahn SE, editor. Vol. 47. USA: American Diabetes Association; 2024. 1–322 p. Available from: https://ada.silverchair-cdn.com/ada/content_public/journal/care/issue/47/supplement_1/16/standards-of-care-2024.pdf?Expires=1734164205&Signature=24vsN2kJ4W5Y9X~oT8cgk0BYJEJIAt7UNNveVsLSk7XZTKrWvqP615ppYckumW4z8cUiyaJ6mMB

Zc6qqu2n0B-D5MULHT2h3cEAZ5E39IrUVSM

13. Skoglund G, Nilsson BB, Olsen CF, Bergland A, Hilde G. Facilitators and Barriers For Lifestyle Change in People With Prediabetes : A Meta - Synthesis of Qualitative Studies. BMC Public Health [Internet]. 2022;22(1):553. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12885-8>
14. Hostalek U. Global Epidemiology of Prediabetes - Present and Future Perspectives. Clin Diabetes Endocrinol [Internet]. 2019;5(5):1–5. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6507173/#:~:text=Global variability in prediabetes prevalence&text=The global prevalence of IGT,an estimated 587 million individuals.>
15. Bai K, Chen X, Song R, Shi W, Shi S. Association of body mass index and waist circumference with type 2 diabetes mellitus in older adults: a cross-sectional study. BMC Geriatr [Internet]. 2022;22(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03145-w>
16. Feng X, Wang J, Wu S, Wang Z, Wei Y, Li L, et al. Correlation Analysis of Anthropometric Indices and Type 2 Diabetes Mellitus in Residents Aged 60 Years and Older. Front Public Heal [Internet]. 2023;11(March):1–10. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10095560/>
17. Rezavitawanti R, Helda H. Central Obesity as A Risk Factor For Prediabetes. Asian J Soc Humanit [Internet]. 2024;2(9):2068–78. Available from: <https://ajosh.org/index.php/jsh/article/view/347>
18. Harbuwono DS, Tahapary DL, Tarigan TJE, Yunir E. New Proposed Cut-Off of Waist Circumference For Central Obesity as Risk Factor For Diabetes Mellitus : Evidence From The Indonesian Basic National Health Survey. PLoS One [Internet]. 2020;15(11):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242417>
19. Michailidou Z, Vasileia G salazar, Alexaki I. Innate Immune Cells in the

- Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *J Innate Immun* [Internet]. 2021;14(1):4–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849008/>
20. Hotamisligil GS. Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature* [Internet]. 2006;444(7121):860–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature05485>
 21. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem* [Internet]. 2018 Jan;119(1):105–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.26174>
 22. Ali M, Zaidi IA. Assessment of TNF-alpha Levels in Pre-Diabetic Patients for Predicting Type Assessment of TNF-alpha Levels in Pre-Diabetic Patients for Predicting Type 2 Diabetes. *SSR-IIJLS* [Internet]. 2024;10(2):5111–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/378736847_Assessment_of_TNF-alpha_Levels_in_Pre-Diabetic_Patients_for_Predicting_Type_2_Diabetes
 23. Haidari FP, Zakerkish MD, Karandish MP, Saki AP, Pooraziz SM. Association between Serum Vitamin D Level and Glycemic and Inflammatory Markers in Non-obese Patients with Type 2 Diabetes. *Iran J Med Sci* [Internet]. 2016 Sep;41(5):367–73. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4967480/#:~:text=Conclusion%3A,inflammation in patients with T2DM>
 24. Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N. Elevated C-Reactive Rrotein , Interleukin 6 , Tumor Necrosis Factor Alpha and Glycemic Load Associated With Type 2 Diabetes Mellitus in Rural Thais : a Cross-Sectional Study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2017;17(44):1–8. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-017-0189-z>

25. Rahmi A. Pengaruh Stresor Fisik Akut Terhadap Kadar TNF- α Pada Tikus Jantan Putih (*Rattus norvegicus*). CMJ [Internet]. 2022;5(3):29–36. Available from: <https://jurnal.univrab.ac.id/index.php/cmj/article/view/3282/1400>
26. Lainampetch J, Panprathip P, Phosat C, Chumpathat N, Prangthip P, Soonthornworasiri N, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha , Interleukin 6 , and C- Reactive Protein with the Risk of Developing Type 2 Diabetes : A Retrospective Cohort Study of Rural Thais. J Diabetes Res [Internet]. 2019;2019(9051929):10–2. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6702842/>
27. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, et al. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia [Internet]. pertama. PB PERKENI; 2021. 104 p. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pengelolaan-dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.pdf>
28. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes [Internet]. Updated 20. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
29. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Updated 20. [Internet] E, editor. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
30. Mushlih M, Iknan SA, Amin HS, Segara B. Analisis Gen TCF7L2 (Transcription Factor 7 Like 2) Pada Keluarga Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Kecamatan Tanggulangin , Kabupaten Sidoarjo. THE JAMMILT [Internet]. 2020;3(2):78–85. Available from: <https://journal.um-surabaya.ac.id/analisis/article/view/6065>
31. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 Diabetes. Lancet [Internet]. 2017;389(10085):2239–51. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)

32. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy. *Lancet* [Internet]. 2005 Apr;365(9467):1333–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823385/>
33. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2015;2015:9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4468292/>
34. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet : A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* [Internet]. 2009;58(4):773–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336687/>
35. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Iii JRG, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;39(2):179–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26798148/>
36. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes — 2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* [Internet]. 2023;41(1):4–31. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article-pdf/41/1/4/697551/diaclincd23as01.pdf>
37. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights* [Internet]. 2016;11:95–104. Available from: Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients
38. Decroli E. Prediabetes [Internet]. Pertama. Hidayat S, Anwar I, editors. Padang: Andalas University Press; 2022. 70 p. Available from: <http://repo.unand.ac.id/50454/2/PREDIABETES.pdf>

39. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018;47(1):33–50. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5806140/>
40. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a High-Risk State For Diabetes Development. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9833):2279–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612602839>
41. Chawla R, Jaggi S. Glucagon in Health and Diabetes. *J Diabetol* [Internet]. 2023;14(1):34–41. Available from: https://journals.lww.com/jodb/fulltext/2023/11001/glucagon_in_health_and_diabetes.10.aspx
42. Meier JJ. Incretin Hormones : Their Role in Health and Disease. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018;Suppl 1(October 2017):5–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364588/>
43. Zhang Y, Luk AOY, Chow E, Ko GTC, Chan MHM, Ng M, et al. Epidemiology High risk of conversion to diabetes in first-degree relatives of individuals with young-onset type 2 diabetes : a 12-year follow-up analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2017;34(12):1701–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945282/>
44. Programme GE. First Degree Relative [Internet]. NHS England. NHS England; 2019 [cited 2024 Nov 9]. Available from: <http://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/glossary/first-degree-relative/>
45. Yau M, Maclaren NK, Sperling MA. Etiology and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents [Internet]. Endotex, editor. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498653/>
46. Xu Y, Shen Y, Ma X, Gu C, Wang Y, Bao Y. First-Degree Family History

- of Diabetes and Its Relationship With Serum Osteocalcin Levels Independent of Liver Fat Content in A Non-Diabetic Chinese Cohort. *BMC Public Health* [Internet]. 2019;19(1628):1–7. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-7932-5>
47. Lopez-Tello J, Yong HEJ, Sandovici I, Dowsett GKC, Christoforou ER, Salazar-Petres E, et al. Fetal Manipulation of Maternal Metabolism is a Critical Function of The Imprinted IGF2 Gene. *Cell Metab* [Internet]. 2023;35(7):1195-1208.e6. Available from: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(23\)00217-6](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(23)00217-6)
 48. Santosa A, Trijayanto PA, Endiyono. Hubungan Riwayat Garis Keturunan Dengan Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe II. In: *Proceeding 6th University Research Colloquium 2017: Seri MIPA dan Kesehatan* [Internet]. URECOL; 2019. p. 1–6. Available from: <https://journal.unimma.ac.id/index.php/urecol/article/view/849>
 49. Kalvaitis L, Gedvilaite-Vaicechauskiene G, Kriauciuniene L, Balnyte R, Liutkeviciene R. TNF-alfa Gene Polymorphism Associations with Multiple Sclerosis. *J Clin Med* [Internet]. 2024;13(3693):13. Available from: <https://www.mdpi.com/journal/jcm>
 50. Parameswaran N, Patial S. Tumor Necrosis Factor- α Signaling in Macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* [Internet]. 2010;20(2):87–103. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3066460/>
 51. Jung MK, Lee JS, Kwak J eun, Shin E cheol. Tumor Necrosis Factor and Regulatory T Cells. *Yonsei Med J* [Internet]. 2019;60(2):126–31. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6342721/>
 52. Beutler B, Cerami A. The Biology of Cachectin/TNFA Primary Mediator of The Host Response. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1989;7:625–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2540776/>

53. Zee KJ Van, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptors Circulate During Experimental and Clinical Inflammation and Can Protect Against Excessive Tumor Necrosis Factor α in Vitro and in Vivo. *Proc Natl Acad Sci US A* [Internet]. 1992;89(11):4845–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1317575/>
54. Jang D in, Lee A hyeon, Shin H yoon, Song H ryeong, Park J hwi, Kang T bong, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(5):2719. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2719>
55. Kalliolias GD, Ivashkiv LB, Program TD. TNF Biology, Pathogenic Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;12(1):49–62. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4809675/>
56. Caldito NG. Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in The Central Nervous System : a Focus on Autoimmune Disorders. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14(1213448):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37483590/>
57. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017;17(36). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5364240/>
58. Bastos LL, Mariano D, Lemos RP, Bialves TS, Jose C, Oliveira F, et al. The Role of Structural Bioinformatics in Understanding Tumor Necrosis Factor α -Interacting Protein Mechanisms in Chronic Inflammatory Diseases : A Review. *Immuno* [Internet]. 2024;4(1):14–42. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-5601/4/1/2>
59. Hajeer AH, Hutchinson I V. Influence of TNFalpha Gene Polymorphisms on TNFalpha Production and Disease. *Hum Immunol* [Internet]. 2001

- Nov;62(11):1191–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885901003226?via%3Dihub>
60. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). About Body Mass Index (BMI) [Internet]. CDC. 2024 [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/bmi/about/>
 61. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). Adult BMI Calculator [Internet]. CDC. 2024 [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/bmi/adult-calculator/index.html>
 62. World Health Organization Expert Consultation. Appropriate Body Mass Index for Asian Populations and Its Implications. Lancet [Internet]. 2004;363(9403):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726171/>
 63. Donato KA. Executive Summary of The Clinical Guidelines on The Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Arch Intern Med [Internet]. 1998;158(17):1855–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9759681/>
 64. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang Y Il, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. Int J Chron Obs Pulmon Dis [Internet]. 2017;12:2465–75. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5571887/>
 65. Liberty IA. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Prediabetes pada Wanita Usia Produktif. JKK [Internet]. 2016;3(2):108–13. Available from: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/jkk/article/view/5161>
 66. HU FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, Lifestyle, and The Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. N Engl J Med [Internet]. 2001;345(11):790–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556298/>

67. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The Relationship of Body Mass Index to Diabetes Mellitus, Hypertension and Dyslipidaemia: Comparison of Data From Two National Surveys. *Int J Clin Pr* [Internet]. 2007;61(5):737–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17493087/>
68. World Health Organisation (WHO). Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation [Internet]. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2008. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>
69. Haghighatdoost F, Amini M, Feizi A, Iraj B. Are Body Mass Index and Waist Circumference Significant Predictors of Diabetes and Prediabetes Risk: Results From a Population Based Cohort Study. *World J Diabetes* [Internet]. 2017;8(7):365. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5507834/>
70. Ge Q, Li M, Xu Z, Qi Z, Zheng H, Cao Y, et al. Comparison of Different Obesity Indices Associated With Type 2 Diabetes Mellitus Among Different Sex and Age Groups in Nantong, China: A Cross-Section Study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022;22(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02713-w>
71. Kwon H, Pessin JE. Adipokines Mediate Inflammation and Insulin Resistance. *Front Endocrinol* [Internet]. 2013;4(71):1–13. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3679475/>
72. Rahmadi. Pengantar Metodologi Penelitian [Internet]. Cet. I. Syahrani, editor. Banjarmasin: Antasari Press; 2011. 129 p. Available from: <http://idr.uin-antasari.ac.id/id/eprint/10670>
73. Ciarambino T, Crispino P, Leto G, Mastrolorenzo E, Para O, Giordano M. Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complication. *Int J Mol Sci*

- [Internet]. 2022;23 (16)(8850):1–13. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/8850>
74. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol* [Internet]. 2021;191(9):1490–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944021002455>
 75. Astuti A. Usia, Obesitas dan Aktifitas Fisik Beresiko Terhadap Prediabetes. *J Endur* [Internet]. 2019;4(2):319. Available from: https://www.researchgate.net/publication/334467496_Usia_Obesitas_dan_Aktifitas_Fisik_Beresiko_Terhadap_Prediabetes#fullTextFileContent
 76. JafariNasabian P, Inglis JE, Reilly W, Kelly OJ, Ilich JZ. Aging Human Body: Changes in Bone, Muscle And Body Fat With Consequent Changes in Nutrient Intake. *J Endocrinol* [Internet]. 2017;234(1):R37–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442508/>
 77. Wagner R, Thorand B, Osterhoff MA, Müller G, Böhm A, Meisinger C, et al. Family history of diabetes is associated with higher risk for prediabetes: A multicentre analysis from the German Center for Diabetes Research. *Diabetologia* [Internet]. 2013;56(10):2176–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-013-3002-1>
 78. Ustulin M, Rhee SY, Chon S, Ahn KK, Lim JE, Oh B, et al. Importance of family history of diabetes in computing a diabetes risk score in Korean prediabetic population. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374195/>
 79. Kong X, Yang Z, Zhang B, Chen X, Yu L, Zhu H, et al. Maternal and paternal histories differentially influence risks for diabetes, insulin secretion and insulin resistance in a Chinese population. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2021;12(3):434–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13360#>

80. Sales VM, Anne C Ferguson-Smith, Mary-Elizabeth Patti. Epigenetic Mechanisms of Transmission of Metabolic Disease across Generations. *Cell Metab* [Internet]. 2017;25(3):559–71. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5404272/pdf/nihms856481.pdf>
81. Su L, Patti ME. Paternal Nongenetic Intergenerational Transmission of Metabolic Disease Risk. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2019 May;19(7):38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127415/>
82. Hur SSJ, Cropley JE, Suter CM. Paternal epigenetic programming: Evolving metabolic disease risk. *J Mol Endocrinol* [Internet]. 2017;58(3):R159–68. Available from: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/58/3/R159.xml>
83. Cropley JE, Eaton SA, Aiken A, Young PE, Giannoulitou E, Ho JWK, et al. Male-lineage transmission of an acquired metabolic phenotype induced by grand-paternal obesity. *Mol Metab* [Internet]. 2016;5(8):699–708. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877816300710>
84. Ekaputri M, Citrawijaya H, Adhimulia KJ, Sudirman AR, Murti RA, Sarena APB, et al. Peran Riwayat Ayah Diabetes Melitus Tipe 2 pada Status Prediabetes Anak Kandung Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *J Penyakit Dalam Indones* [Internet]. 2020;6(4):182. Available from: <https://scholarhub.ui.ac.id/cgi/viewcontent.cgi?article=1156&context=jpdi>
85. Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, et al. Smoking and diabetes: Dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0482-2>
86. Chen Z, Liu X an, Kenny PJ. Central and peripheral actions of nicotine that influence blood glucose homeostasis and the development of diabetes. *Pharmacol Res* [Internet]. 2023;194(July):106860. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106860>

87. Dinardo MM, Sereika SM, Korytkowski M, Baniak LM, Weinzierl VA, Hoenstine AL, et al. Current Smoking: An Independent Predictor of Elevated A1C in Persons With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ* [Internet]. 2019;45(2):146–54. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6606047/>
88. Wills L, Ables JL, Braunscheidel KM, Caligiuri SPB, Elayouby KS, Fillinger C, et al. Neurobiological Mechanisms of Nicotine Reward and Aversion. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2022;74(1):271–310. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031699724007063>
89. Duncan A, Heyer MP, Ishikawa M, Caligiuri SPB, Liu X an, Chen Z, et al. Habenular TCF7L2 links nicotine addiction to diabetes. *Nature* [Internet]. 2019;574(7778):372–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1653-x>
90. Morris A. Linking nicotine addiction and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020;16(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0285-4>
91. Małkowska P. Positive Effects of Physical Activity on Insulin Signaling. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2024;46(6):5467–87. Available from: <https://www.mdpi.com/1467-3045/46/6/327>
92. Eaton SB, and Eaton SB. Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective. *Res Q Exerc Sport* [Internet]. 2017 Jan 2;88(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/02701367.2016.1268519>
93. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2019;62(2):98–103. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065718314830>

94. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;2(1):1–26.
95. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest* [Internet]. 2019;129(10):4001–8. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/129188/pdf>
96. Lee SF, Pei D, Chi MJ, Jeng C. An investigation and comparison of the effectiveness of different exercise programmes in improving glucose metabolism and pancreatic β cell function of type 2 diabetes patients. *Int J Clin Pr* [Internet]. 2015 Oct 1;69(10):1159–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12679>
97. Abdullah A, Stoelwinder J, Shortreed S, Wolfe R, Stevenson C, Walls H, et al. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. *Public Heal Nutr* [Internet]. 2011;14(1):119–26. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/duration-of-obesity-and-the-risk-of-type-2-diabetes/3B2EB9BDB34582604AE3EFA7766A729C>
98. Hu Y, Shilpa N Bhupathiraju, Lawrence de Koning, Frank B Hu. Duration of Obesity and Overweight and Risk of Type 2 Diabetes Among US Women. *Obes (Silver Spring)* [Internet]. 2014;22(10):2267–73. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4180760/>
99. Schreiner PJ, Bae S, Allen N, Liu K, Reis JP, Wu C. Cumulative Body Mass Index and Incident Prediabetes over 30 Years of Follow Up: The CARDIA Study. *Obes (Silver Spring)* [Internet]. 2023;31(11):2845–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37712179/>
100. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of insulin resistance, plasma glucose level, and serum insulin level with hypertension

- in a population with different stages of impaired glucose metabolism. *J Am Hear Assoc* [Internet]. 2020;9(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.015546>
101. Tran VT, Thanh Van Le, Sang Doan, Linh Ha Khanh Duong, Dung Ngoc Kieu, Thuc Tri Nguyen. Prevalence Of Insulin Resistance In Prediabetic Patients With Hypertension. *Viet Med J* [Internet]. 2024;538(1):1–8. Available from: <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/>
 102. Zhou M sheng, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension : What is the evidence from evolutionary biology ? *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2014;6(12):1–8. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-12>
 103. Lamprou S, Koletsos N, Mintziori G, Anyfanti P, Trakatelli C, Kotsis V, et al. Microvascular and Endothelial Dysfunction in Prediabetes. *Life*. 2023;13(3).
 104. Kha R, Kapucu Y, Indrakumar M, Burlutsky G, Thiagalingam A, Kovoov P, et al. Diabetic Retinopathy Further Increases Risk of Cardiovascular Disease Mortality In A High-Risk Cohort. *Sci Rep*. 2025;15(1):4811.
 105. Kurniawan AE, Fatmariza AR, Sabban IF. Korelasi Kadar Tumor Nekrosis Faktor Alpha Dan Interleukin-6 Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 The Correlation In Levels Ff Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-6 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Sint* [Internet]. 2024;5(2):176–82. Available from: <https://jurnal.iik.ac.id/index.php/jurnalsintesis/article/view/223>
 106. Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2019;18(1):72. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0870-9>
 107. Chai Y, Liu Y, Yang R, Kuang M, Qiu J, Zou Y. Association of Body Mass

- Index with Risk of Prediabetes in Chinese Adults : A Population-Based Cohort Study. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2022;13(7):1235–44. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9248430/>
108. Hu H, Kawasaki Y, Kuwahara K, Nakagawa T, Honda T, Tomita K, et al. Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes. *Clin Nutr* [Internet]. 2020;39(9):2881–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.023>
 109. Chen YH, Chiou HY, Wang HY, Chung KH. Sex Differences in The Associations Between Psychological Symptoms And Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels Among Obese And Nonobese Children Aged 6–13 in Taiwan. *J Affect Disord* [Internet]. 2023;320:241–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032722010783>
 110. Eswar S, Rajagopalan B, Ete K, Nageswara Rao Gattam S. Serum Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Levels in Obese and Overweight Adults: Correlations With Metabolic Syndrome and Inflammatory Markers. *Cureus* [Internet]. 2024;16(7):1–13. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11326759/?utm_source=chatgpt.com
 111. Wannamethee SG, Papacosta O, Whincup PH, Carson C, Thomas MC, Lawlor DA, et al. Assessing Prediction Of Diabetes In Older Adults Using Different Adiposity Measures : A 7 Year Prospective Study In 6 , 923 Older Men and Women. *Diabetologia*. 2010;53(5):890–8.
 112. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections Between Inflammageing And Immunosenescence During Ageing. *Cells* [Internet]. 2022;11(3). Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/3/359>
 113. Salzberg L. Risk Factors and Lifestyle Interventions. *Prim Care* [Internet]. 2022 Jun;49(2):201–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35595477/#:~:text=Nonmodifiable risk>

factors include age, sleep quality%2C and sedentary behavior.

114. Mankowski RT, Anton SD, Aubertin-Leheudre M. The Role of Muscle Mass, Muscle Quality, and Body Composition in Risk for the Metabolic Syndrome and Functional Decline in Older Adults. *Curr Geriatr Rep* [Internet]. 2015;4(3):221–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13670-015-0132-y>
115. Huxley JSEKR. Associations Between Gender, Age and Waist Circumference. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2010;64(1):6–15. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5909719/?utm_source=chatgpt.com
116. Sato S, Demura S. Regional Subcutaneous Fat Characteristics Stratified By Sex, Age, And Obesity, And Their relationships With Total and Visceral Fat In A Japanese Population. *J Physiol Anthr* [Internet]. 2009 Sep;28(5):231–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19823005/>
117. Nahm FS. Receiver Operating Characteristic Curve: Overview And Practical Use For Clinicians. *Korean J Anesth*. 2022;75(1):25–36.