

TESIS

**PERBEDAAN *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX*
DAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* PADA
KELOMPOK NORMAL DAN PREDIABETES
DARI KELUARGA TINGKAT PERTAMA
DIABETES MELITUS TIPE 2**



**SULISTIANI
04112682327009**

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

TESIS

PERBEDAAN *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX* DAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* 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)**



**SULISTIANI
04112682327009**

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

HALAMAN PENGESAHAN

PERBEDAAN *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX* DAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* PADA KELOMPOK NORMAL DAN PREDIABETES DARI KELUARGA TINGKAT PERTAMA DIABETES MELITUS TIPE 2

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh
Gelar Magister Biomedik (M.Biomed)

Oleh:

SULISTIANI
04112682327009

Pembimbing I

Palembang, 9 Juli 2025
Pembimbing II



Dr. dr. Phey Liana , Sp. PK (K)
NIP 199010132015042004



Dr. dr. Desi Oktariana M.Biomed
NIP 198108032006042001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya



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

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir tesis dengan judul “Perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* 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 Ilmiah berupa laporan akhir tesis

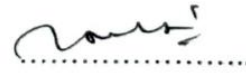
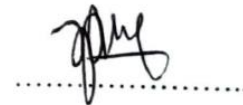
Ketua :

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



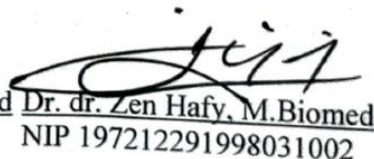
Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Unsri

Koordinator Program Studi



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



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

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang Bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sulistiani
NIM : 04112682327009
Judul : Perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* 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, 9 Juli 2025



Sulistiani

ABSTRAK

Perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

(Sulistiani, 9 Juli 2025)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan masalah kesehatan global dengan peningkatan prevalensi. Individu dengan riwayat keluarga DMT2, terutama pada keluarga tingkat pertama, memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit ini. Proses inflamasi kronis dan disregulasi imun diyakini berperan dalam patogenesis DMT2. *Systemic Immune-inflammation Index* (SII) dan *High-sensitivity C-reactive Protein* (hs-CRP) adalah penanda inflamasi sistemik yang telah dikaitkan dengan berbagai kondisi metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan nilai SII dan kadar hs-CRP antara individu dengan status glikemik normal dan pradiabetes yang memiliki riwayat keluarga tingkat pertama DMT2.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* melibatkan 60 responden yang dikelompokkan menjadi kelompok normal (n=30) dan prediabetes (n=30) berdasarkan kadar HbA1c. Kadar trombosit, netrofil, limfosit, *Systemic Immune Inflammation Index* (SII), dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) diukur dan dibandingkan antara kedua kelompok. Uji Independent-T dan Mann-Whitney U digunakan untuk analisis statistik.

Hasil: Pada individu dengan riwayat keluarga diabetes tipe 2, kelompok pradiabetes (n=30) dibandingkan kelompok normal (n=30) menunjukkan kadar HbA1c lebih tinggi ($5,9 \pm 0,2\%$ vs $5,3 \pm 0,3\%$), jumlah trombosit (pradiabetes: $375,7 \pm 57,9 \times 10^9/L$ vs normal: $289,1 \pm 66,8 \times 10^9/L$), jumlah neutrofil lebih tinggi ($4,5 \pm 1,0 \times 10^9/L$ vs $3,4 \pm 0,9 \times 10^9/L$), nilai SII lebih tinggi ($641,5 \pm 126,9$ vs $375,5 \pm 68,9$), dan kadar hs-CRP lebih tinggi ($2,5 \pm 1,2 \text{ mg/L}$ vs $0,5 \pm 0,3 \text{ mg/L}$), semuanya signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Tidak ada perbedaan pada jumlah limfosit (pradiabetes: $2,6 \pm 0,5 \times 10^9/L$ vs normal: $2,6 \pm 0,8 \times 10^9/L$) antara kedua kelompok.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII), dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) secara bermakna lebih tinggi pada kelompok prediabetes.

Kata Kunci: *Systemic Immune Inflammation Index*, *High Sensitivity C-Reactive Protein*, Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

ABSTRACT

Differences in Systemic Immune-Inflammation Index and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Normal and Prediabetes Groups from First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

(Sulistiani, July 9, 2025)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a global health problem with increasing prevalence. Individuals with a family history of T2DM, especially first-degree relatives, have a higher risk of developing the disease. Chronic inflammation and immune dysregulation are believed to play a role in T2DM pathogenesis. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and High-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) are systemic inflammatory markers that have been associated with various metabolic conditions. This study aimed to compare SII values and hs-CRP levels between individuals with normal glycemic status and prediabetes who have a first-degree family history of T2DM.

Methods: This analytical observational study with a cross-sectional approach involved 60 respondents, grouped into normal (n=30) and prediabetes (n=30) groups based on HbA1c levels. Platelet count, neutrophil count, lymphocyte count, Systemic Immune-Inflammation Index (SII), and High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) levels were measured and compared between the two groups. Independent T-test and Mann-Whitney U test were used for statistical analysis.

Results: In individuals with a family history of type 2 diabetes, the prediabetes group (n=30) compared to the normal group (n=30) showed higher HbA1c levels ($5.9 \pm 0.2\%$ vs $5.3 \pm 0.3\%$), higher platelet count (prediabetes: $375.7 \pm 57.9 \times 10^9/L$ vs normal: $289.1 \pm 66.8 \times 10^9/L$), higher neutrophil count ($4.5 \pm 1.0 \times 10^9/L$ vs $3.4 \pm 0.9 \times 10^9/L$), higher SII values (641.5 ± 126.9 vs 375.5 ± 68.9), and higher hs-CRP levels ($2.5 \pm 1.2 \text{ mg/L}$ vs $0.5 \pm 0.3 \text{ mg/L}$), all statistically significant ($p < 0.05$). There was no difference in lymphocyte count (prediabetes: $2.6 \pm 0.5 \times 10^9/L$ vs normal: $2.6 \pm 0.8 \times 10^9/L$) between the two groups.

Conclusion: There were significantly higher Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) levels in the prediabetes group.

Keywords: Systemic Immune-Inflammation Index, High-Sensitivity C-Reactive Protein, First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus.

RINGKASAN

Perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 9 Juli 2025

Sulistiani dibimbing oleh Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) dan Dr.dr.Desi Oktariana, M.Biomed

Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
xxi + 123, 10 tabel, 10 gambar, 15 lampiran

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah kondisi kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat. Individu dengan riwayat keluarga DMT2, terutama keluarga tingkat pertama, memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkannya. Proses inflamasi kronis dan disregulasi imun diyakini berperan dalam patogenesis DMT2. *Systemic Immune-Inflammation Index (SII)* dan *High-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP)* adalah penanda inflamasi sistemik yang telah dikaitkan dengan berbagai kondisi metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan nilai SII dan kadar hs-CRP antara individu dengan status glikemik normal dan prediabetes yang memiliki riwayat keluarga tingkat pertama DMT2. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sebanyak 60 responden terlibat, dikelompokkan menjadi kelompok normal (n=30) dan prediabetes (n=30) berdasarkan kadar HbA1c. Kadar trombosit, neutrofil, limfosit, SII, dan hs-CRP diukur dan kemudian dibandingkan antara kedua kelompok. Analisis statistik menggunakan uji Independent-T dan Mann-Whitney U. Individu dengan riwayat keluarga DMT2, kelompok prediabetes (n=30) menunjukkan hasil yang berbeda secara signifikan dibandingkan kelompok normal (n=30). Kelompok prediabetes memiliki kadar HbA1c yang lebih tinggi ($5,9 \pm 0,2\%$ vs $5,3 \pm 0,3\%$), jumlah trombosit lebih tinggi ($375,7 \pm 57,9 \times 10^9/L$ vs $289,1 \pm 66,8 \times 10^9/L$), dan jumlah neutrofil lebih tinggi ($4,5 \pm 1,0 \times 10^9/L$ vs $3,4 \pm 0,9 \times 10^9/L$). Yang paling krusial, nilai SII mereka juga secara signifikan lebih tinggi ($641,5 \pm 126,9$ vs $375,5 \pm 68,9$), dan kadar hs-CRP juga lebih tinggi ($2,5 \pm 1,2 \text{ mg/L}$ vs $0,5 \pm 0,3 \text{ mg/L}$). Semua perbedaan ini signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Namun, tidak ditemukan perbedaan signifikan pada jumlah limfosit antara kedua kelompok (prediabetes: $2,6 \pm 0,5 \times 10^9/L$ vs normal: $2,6 \pm 0,8 \times 10^9/L$). Terdapat perbedaan signifikan, di mana *Systemic Immune-Inflammation Index (SII)* dan *High-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* secara bermakna lebih tinggi pada kelompok prediabetes.

Kata Kunci: *Systemic Immune Inflammation Index*, *High Sensitivity C-Reactive Protein*, Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

SUMMARY

Differences in Systemic Immune-Inflammation Index and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Normal and Prediabetes Groups from First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus

Thesis, July 9, 2025

Sulistiani supervised by Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) and Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed

Biomedical Sciences Master Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
xxi + 123 pages, 10 tables, 10 figures, 15 appendices

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a global health condition with increasing prevalence. Individuals with a family history of T2DM, especially first-degree relatives, are at a higher risk of developing the disease. Chronic inflammation and immune dysregulation are believed to play a significant role in T2DM pathogenesis. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and High-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) are systemic inflammatory markers associated with various metabolic conditions. This study aimed to compare SII values and hs-CRP levels between individuals with normal glycemic status and prediabetes who have a first-degree family history of T2DM. This observational analytical study employed a cross-sectional design. A total of 60 respondents were included, categorized into a normal group (n=30) and a prediabetes group (n=30) based on their HbA1c levels. Platelet count, neutrophil count, lymphocyte count, SII, and hs-CRP levels were measured and subsequently compared between the two groups. Statistical analyses were performed using the Independent-T test and Mann-Whitney U test. In individuals with a family history of T2DM, the prediabetes group (n=30) showed significantly different results compared to the normal group (n=30). The prediabetes group exhibited higher HbA1c levels ($5.9 \pm 0.2\%$ vs $5.3 \pm 0.3\%$), higher platelet counts ($375.7 \pm 57.9 \times 10^9/L$ vs $289.1 \pm 66.8 \times 10^9/L$), and higher neutrophil counts ($4.5 \pm 1.0 \times 10^9/L$ vs $3.4 \pm 0.9 \times 10^9/L$). Crucially, their SII values were also significantly higher (641.5 ± 126.9 vs 375.5 ± 68.9), and hs-CRP levels were elevated (2.5 ± 1.2 mg/L vs 0.5 ± 0.3 mg/L). All these differences were statistically significant ($p < 0.05$). However, no significant difference was found in lymphocyte counts between the two groups (prediabetes: $2.6 \pm 0.5 \times 10^9/L$ vs normal: $2.6 \pm 0.8 \times 10^9/L$). There were significant differences, with the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and High-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) being meaningfully higher in the prediabetes group.

Keywords: Systemic Immune-Inflammation Index, High-Sensitivity C-Reactive Protein, First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus.

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang Bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sulistiani
NIM : 04112682327009
Judul : Perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (Corresponding author). Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 9 juli 2025



Sulistiani

NIM. 04112682327009

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh. Puji syukur senantiasa penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini dengan judul “Perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* pada Kelompok Normal dan Prediabetes dari Keluarga Tingkat Pertama Diabetes Melitus Tipe 2”. Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penulis menyadari bahwa penulisan Tesis ini tidaklah akan terwujud dengan baik tanpa dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin memberikan ucapan terima kasih kepada:

1. **Allah SWT**, terima kasih atas segala karunia dan rahmat yang Engkau berikan kepadaku sampai detik ini. “***Bukan kita yang hebat, tapi Allah yang mudahkan. Bukan kita yang kuat, tapi Allah yang ringankan***”.
2. Karya ini kupersembahkan dengan penuh cinta dan terima kasih kepada suamiku tercinta, **Azwari, S.E.** yang tak pernah lelah memberikan dukungan, semangat, dan pengertian tiada tara. Kepada kedua buah hatiku, **Annisa Dzikra Azwari dan Muhammad Alfatih Azwari**, kalian adalah sumber inspirasi dan motivasi terbesarku dalam setiap langkah, Untuk **almarhum Bapak Yabani dan almarhumah Ibu Sulasi** tersayang, kenangan dan pelajaran darimu akan selalu hidup dalam setiap langkahku, termasuk dalam penyelesaian tesis ini.
3. Rektor Universitas Sriwijaya, **Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si.**, Dekan Fakultas Kedokteran, **Bapak dr. Syarif Husin, MS.**, Koordinator Program Studi Magister Ilmu Biomedik, **Bapak Dr. dr. H. Zen Hafy, M.Biomed.**, terima kasih telah memberikan bantuan sarana dan masukan kepada penulis sehingga penyusunan tesis ini dapat berjalan
4. **Dr. dr. Phey Liana , Sp. PK (K).** selaku dosen pembimbing utama. **Dr. dr. Desi Oktariana M.Biomed** yang selaku dosen pembimbing kedua dan

sebagai pembimbing akademik., Terima kasih atas semua bantuan, gagasan, panduan, doa, dan nasihat yang diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan, penelitian dan penyusunan tesis hingga selesai.

5. Para penguji **Bapak Dr. dr. H. Zen Hafy, M.Biomed., Prof. Dr.dr. Mohammad Zulkarnain. M.Med. SC.PKK AIFO-K, SpKKLP. subsp. ROMA, FISIK, FISCM., Prof. Dr.dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.,** Terima kasih atas masukan, kritik dan saran yang membangun untuk tesis ini.
6. Kepala Klinik kesehatan Universitas Sriwijaya **Prof. Dr.dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.,** terima kasih atas bantuannya selama menjalani proses perkuliahan
7. **Mbak Mery** dan **Mbak Rahmi** di Prodi Magister Ilmu Biomedik, yang telah membantu proses administrasi selama perkuliahan dan penyusunan tesis.
8. Seluruh **Bapak/Ibu Dosen di Prodi Magister Ilmu Biomedik khususnya BKU Immunologi dan Saint Transfusi,** yang telah memberikan ilmu berharga bagi penulis.

Semoga Allah SWT senantiasa melindungi dan memberkati kita semua serta membalas segala kebaikan pihak-pihak yang telah membantu, mendukung dan mendoakan penulis dalam proses perkuliahan, penelitian dan penyusunan tesis ini. Penulis menyadari tesis ini masih terdapat banyak kekurangan sehingga dibutuhkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, Juli 2025
Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
RINGKASAN.....	viii
SUMMARY	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang.....	3
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1.Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.3 Hipotesis	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Diabetes Melitus	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Klasifikasi	8
2.1.4 Patofisiologi.....	9
2.1.5 Komplikasi	11
2.2 Prediabetes.....	12
2.2.1 Definisi	12
2.2.2 Faktor Risiko	13
2.2.3 Patofisiologi.....	17
2.2.5 Diagnosis	18
2.3 <i>Systemic Immune Inflammation Index (SII)</i>	19
2.3.1 Definisi	19
2.3.2 Hubungan Trombosit dengan Prediabetes.....	20
2.3.3 Hubungan Netrofil dan limfosit dengan Prediabetes.....	21

2.3.4 Hubungan <i>Systemic Immune Inflammation Index (SII)</i> dengan Prediabetes	21
2.4 <i>C-Reactive Protein (CRP)</i>	23
2.4.1 Definisi	23
2.4.2 Struktur	24
2.4.3 Fungsi Biologis.....	25
2.4.4 Produksi	26
2.4.5 Waktu Paruh	27
2.4.6 Manfaat Klinis	28
2.4.7 Diagnostik	29
2.4.8 Hubungan <i>High sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)</i> dengan Prediabetes.....	30
2.5 <i>Systemic Immune Inflammation Index (SII)</i> dan <i>High sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)</i> sebagai Biomarker	31
2.6 Kelebihan dan Kekurangan <i>Systemic Immune Inflammation Index (SII)</i> dan <i>High sensitivity C-Reactive Protein (CRP)</i> sebagai Biomarker	31
2.7 Kerangka Teori	33
2.8 Kerangka Konsep.....	34

BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1 Jenis Penelitian	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	35
3.2.1 Waktu Penelitian.....	35
3.2.2 Tempat Penelitian	35
3.3 Populasi Dan Sampel	35
3.3.1 Populasi	35
3.3.2 Sampel	36
3.3.3 Besar Sampel	36
3.3.4 Cara Pengambilan Sampel	38
3.3.5 Kriteria Inklusi	39
3.3.6 Kriteria Eksklusi	39
3.4 Variabel Penelitian.....	40
3.5 Definisi Operasional	41
3.6. Prosedur Penelitian	44
3.6.1 Pengumpulan Responden	44
3.6.2 Pemeriksaan Laboratorium.....	44
3.6.2. 1 Pra analitik	44
3.6.2. 2 Analitik.....	46
3.6.2. 3 Pasca Analitik	51
3.7 Cara Pengolahan dan Analisa Data.....	51
3.7.1 Pengolahan Data	51
3.7.2 Analisis Data	52
3.7.2.1 Analisis Univariat	52
3.7.2.2 Analisis Bivariat.....	52
3.8 Alur Kerja	55

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	56
4.1 Gambaran Umum Lokasi Penelitian.....	56
4.2 Hasil Penelitian.....	56
4.3 Analisa Data	58
4.3.1 Analisa Univariat	58
4.3.2 Analisa Bivariat.....	62
4.3.2.1 Korelasi Umur dengan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs-CRP)	62
4.3.2.2 Perbedaan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs-CRP) antara Jenis Kelamin (Laki-laki dan Perempuan).....	63
4.3.2.3 Perbedaan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs-CRP) antara Kelompok Normal dan Prediabetes.	64
4.4 Pembahasan Analisis Univariat	66
4.4.1 Karakteristik Demografi Umur dan Jenis Kelamin Kelompok Normal dan Prediabetes.	66
4.4.2 Karakteristik Biomarker pada Kelompok Normal dan kelompok prediabetes.....	68
4.5 Pembahasan Analisis Bivariat	77
4.5.1 Korelasi Umur dengan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs-CRP).....	77
4.5.2 Perbedaan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII, Hs-CRP) antara Jenis Kelamin	79
4.5.3 Perbedaan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs-CRP) antara Kelompok Normal dan Prediabetes ..	80
4.6 Keterbatasan Penelitian.....	84
 BAB V PENUTUP	 86
5.1 Kesimpulan	86
5.2 Saran	87
 DAFTAR PUSTAKA	 88
LAMPIRAN.....	100

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Peta Administrasi Provinsi Sumatera Selatan	7
2.2 Jumlah Penderita DM Provinsi Sumatera Selatan.....	8
2.3 Mekanisme Kerja Insulin dan Glukagon pada Darah	11
2.4 Mekanisme Kerusakan Vaskuler yang Diindukdi Hiperglikemia.....	23
2.5 Fitur Struktur Utama CRP Pentamer yang larut Dalam Serum	26
2.6 Konversi pCRP menjadi mCRP Menginduksi Sinyal Inflamasi	28
3.1 Rumus Pemilihan Besaran Sampel	36
3.2 Rumus Simpangan Baku Gabungan.....	37
3.3 Rumus Koreksi Sampel Penelitian	38
4.1 Alur rekrutmen responden dan seleksi sampel	57

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Status Gizi Dewasa Berdasarkan IMT Penduduk Asia afrika	14
2.2 Parameter Rasio Lingkar Pinggang Panggul (RLPP)	14
2.3 Kadar Tes laboratorium untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	19
3.1 Definisi Operasional	41
4.1 Uji Normalitas Karakteristik Demografi dan Biomarker pada seluruh Kelompok	59
4. 2 Uji Normalitas Karakteristik Demografi dan Biomarker pada Kelompok Normal dan Prediabetes	60
4. 3 Uji Normalitas Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs-CRP) antara Jenis Kelamin (Laki-laki dan Perempuan)	61
4. 4 Korelasi Umur dengan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs- CRP)	63
4. 5 Perbedaan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs- CRP) antara Jenis Kelamin (Laki-laki dan Perempuan)	64
4. 6 Perbedaan Biomarker (HbA1c, Trombosit, Netrofil, Limfosit, SII dan Hs- CRP) antara Kelompok Normal dan Prediabetes	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Informasi esensial untuk calon peserta penelitian	83
2. Surat Pernyataan persetujuan (<i>Informad Counsent</i>)	85
3. Formulir Kuesioner	86
4. Sertifikat Layak Etik Penelitian	87
5. Surat Izin Penelitian Kesbangpol Kota Palembang	88
6. Surat Izin Penelitian Dinas Kesehatan Kota Palembang	89
7. Surat Selesai Penelitian Puskesmas Gandus	91
8. Surat Izin Penelitian Klinik UNSRI.....	92
9. Surat Selesai Penelitian Klinik Kesehatan UNSRI	93
10. Hasil Pemeriksaan HbA1c	94
11. Hasil Pemeriksaan Hematologi (Trombosit,Netrofil,Limfosit)	95
12. Hasil Pemeriksaan Hs-CRP.....	96
13. Dokumentasi Kegiatan pengambilan sampel dan Pemeriksaan Laboratorium.....	97
14. Rekapitulasi Hasil Pemeriksaan Laboratorium	98
15. Output SPSS.....	100

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
BMI	: Body Mass Index
cGMP	: Siklik Guanosin Monofosfat
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
DMG	: Diabetes Melitus Gestasional
EDTA	: Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid
FDR	: First-Degree Relatives
GLUT	: Transporter Gula
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GDP	: Gula Darah Puasa
HbA1c	: Hemoglobin Adulf 1c
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IRS	: Insulin Reseptor Substrat
IDF	: Internasional Diabetes Federal
IMT	: Indeks Massa Tubuh
NADPH	: Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat
NIDDM	: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
NGSP	: National Glycohaemoglobin Standarization Program
NO	: Jalur Oksida Nitrat
PKG	: Protein Kinase
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-kinase
PKB/Akt	: Protein kinase B
PGI2	: Prostrasiklin
ROS	: Reactive Oxygen Species
RLPP	: Parameter Rasio Lingkar Pinggang Panggul
SII	: <i>Systemic Immune-Inflammation Index</i>
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
TTGO	: Tes Toleransi Gula Oral
TGT	: Toleransi Gula Terganggu
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Kondisi ini sering kali diawali oleh prediabetes, yaitu kondisi ketika kadar gula darah lebih tinggi dari normal, tetapi belum mencapai ambang batas diabetes. Mengingat prevalensi diabetes melitus (DM) yang terus meningkat secara global dan di Indonesia, pemahaman bahwa prediabetes merupakan faktor risiko signifikan dalam perkembangan DM tipe 2 menjadi sangat penting.¹ Pada tahun 2021, *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa 10,5% populasi dewasa (usia 20-79 tahun) menderita diabetes, dengan proyeksi peningkatan hingga 783 juta kasus pada tahun 2045. Indonesia menempati posisi kelima sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia, yaitu 19,5 juta kasus. Di Sumatera Selatan, jumlah kasus meningkat 55,5% dari 279.345 jiwa pada tahun 2021 menjadi 434.461 jiwa pada tahun 2022, dengan jumlah kasus tertinggi di Kota Palembang, yaitu 112.112 kasus.²

Prediabetes sering ditemukan pada individu yang memiliki riwayat keluarga diabetes, tekanan darah tinggi, obesitas, atau sindrom metabolik. Kondisi ini merupakan kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Penelitian pada 713 partisipan menunjukkan bahwa individu dengan *First-Degree Relatives* (FDR) diabetes melitus tipe 2 (DMT2) memiliki risiko 76,3% lebih tinggi untuk mengalami penyakit yang sama.³ Temuan ini memperkuat peran penting faktor genetik, seperti mutasi pada gen *TCF7L2*, *ABCC8*, dan *GLUT2*, dalam meningkatkan kerentanan terhadap DMT2.^{4,5} Prediabetes, yang sering disebut sebagai 'pembunuh tersembunyi', erat kaitannya dengan penyakit jantung, stroke, dan berbagai komplikasi lain yang dapat merusak organ vital. Gangguan sistem kekebalan tubuh dan pembekuan darah pada penderita prediabetes menjadi penyebab utama berbagai masalah kesehatan, terutama pada individu dengan

First-Degree Relatives (FDR) diabetes melitus tipe 2. Menurut *American Diabetes Association* (ADA), prediabetes dapat didiagnosis berdasarkan salah satu dari tiga nilai laboratorium: (1) peningkatan glukosa puasa antara 100 hingga 125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L); (2) glukosa 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) antara 140 hingga 199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L); atau (3) kadar hemoglobin A1c (HbA1c) antara 5,7% dan 6,4% (39–46 mmol/mol).⁶

Deteksi prediabetes sedini mungkin penting dilakukan. Penggunaan biomarker yang lebih komprehensif, seperti *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP), dapat membantu mengukur tingkat peradangan dalam tubuh, yang merupakan faktor penting dalam perkembangan prediabetes menjadi diabetes melitus tipe 2. Peningkatan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII), yaitu indeks yang mengintegrasikan jumlah neutrofil, limfosit, dan trombosit, merupakan indikator baru yang sensitif terhadap ketidakseimbangan sistem imun bawaan dan adaptif serta aktivasi trombosit. Gangguan sistem imun dan pembekuan darah pada penderita prediabetes berperan penting dalam memicu peradangan kronis, yang dapat memperburuk kondisi dan meningkatkan risiko komplikasi.⁷ Pemeriksaan SII juga memiliki keunggulan karena dapat dilakukan dengan biaya yang relatif murah dan alat yang sudah tersedia di fasilitas kesehatan primer seperti puskesmas, sehingga mempermudah deteksi dini peradangan.

High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP) merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap stimulus inflamasi. Peradangan kronis tingkat rendah, yang sering kali tidak bergejala, dapat menginduksi resistensi insulin. Kondisi ini ditandai dengan ketidakmampuan sel tubuh untuk merespons insulin secara efektif, sehingga menyebabkan hiperglikemia dan meningkatkan risiko berkembangnya prediabetes. Prediabetes, yang sering kali merupakan komponen sindrom metabolik, ditandai oleh peningkatan kadar *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP). Hal ini mengindikasikan adanya proses inflamasi subklinis yang berlangsung di dalam tubuh. Sensitivitas *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) yang tinggi,

dengan rentang deteksi antara 0,01 mg/L hingga 10 mg/L, memungkinkan deteksi dini proses inflamasi yang mungkin tidak terdeteksi oleh pemeriksaan lain.^{8,9}

Penelitian Nie dkk. (2023) dan Ghule dkk. (2021) menunjukkan bahwa baik *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) maupun *High Sensitivity C-Reactive protein* (Hs-CRP) memiliki hubungan yang signifikan dengan kondisi inflamasi pada diabetes dan prediabetes, sehingga mendukung hipotesis bahwa peradangan kronis berperan penting dalam patogenesis kedua penyakit tersebut.^{10,11} Sampai saat ini, belum ditemukan publikasi penelitian yang secara spesifik membandingkan kadar *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) pada individu dengan prediabetes dan individu normal, terutama penelitian pada keluarga tingkat pertama (*First-Degree Relative* (FDR)) diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini menjadi penting untuk mengidentifikasi apakah terdapat perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) pada kelompok normal dan kelompok prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Belum diketahuinya perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs- CRP) antara kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) pada kelompok normal dan kelompok prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik usia, jenis kelamin, pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui kadar HbA1c untuk mengkategorikan responden ke dalam kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.
3. Mengetahui jumlah trombosit, limfosit dan netrofil pada kelompok normal dan prediabetes dari tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.
4. Mengetahui *Systemic Immune Inflammation Index (SII)* pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.
5. Mengetahui kadar *High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)* pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.
6. Menganalisis perbedaan kadar *Systemic Immune Inflammation Index (SII)* dan *High Sensitivity C- Reactive Protein (Hs-CRP)* pada kelompok normal dan prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan yang bermakna antara *systemic immune inflammation index (SII)* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)* pada kelompok normal dibandingkan dengan kelompok prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi dan menambah ilmu pengetahuan mengenai *Systemic Immune Inflammation Index (SII)* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-*

CRP) pada kelompok normal dan kelompok prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

2. Hasil penelitian yang diperoleh dapat digunakan sebagai rujukan penelitian lanjutan terkait inflamasi *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)* pada kelompok normal dan kelompok prediabetes dari keluarga tingkat pertama diabetes melitus tipe 2.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. *Systemic Immune Inflammation Index (SII)* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)* dapat menjadi biomarker yang berguna untuk mendeteksi individu yang berisiko tinggi mengembangkan diabetes melitus tipe 2 pada tahap prediabetes. Deteksi dini memungkinkan intervensi lebih awal untuk mencegah atau menunda perkembangan penyakit.
2. *Systemic Immune Inflammation Index (SII)* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)* dapat digunakan sebagai biomarker untuk memantau respons terapi obat-obatan yang dapat menurunkan kadar SII dan Hs-CRP

DAFTAR PUSTAKA

1. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part i. *Eur Heart J*. 2013;34(11):2303-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs430.
2. Trisnawarman DFFSH, Ashari ME, Rahayu MS, Susilo MH, Kurnia AD, Statistik BP, et al. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan Tahun 2022 [Internet]. Palembang: Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Selatan; 2022. Available from: www.dinkes.sumselprov.go.id.
3. 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*. 2023 Sep 1;30(9):103759. doi: 10.1016/j.sjbs.2023.103759.
4. Hattersley AT. Prime suspect: The TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2077–9. doi: 10.1172/JCI32711.
5. Zhou X, Chen C, Yin D, Zhao F, Bao Z, Zhao Y, et al. A variation in the ABCC8 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and repaglinide efficacy in chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Intern Med*. 2019;58(16):2341–7. doi: 10.2169/internalmedicine.1866-18.
6. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2024;47 Suppl 1:S1–4. doi: 10.2337/dc24-S001.
7. Guo W, Ma C, Zeng Z, Chen Y, Zheng M, Han S, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 6;13:1049961. doi: 10.3389/fendo.2022.1049961.
8. Zuniga RE, Deboer MD. Prediabetes in adolescents: Prevalence, management and diabetes prevention strategies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. Dove Medical Press Ltd; 2021;14:4609–19. doi: 10.2147/DMSO.S306509.
9. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes*. 2002;51(5):1596–600. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1596.
10. Nie Y, Zhou H, Wang J, Kan H. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 31;14:1245199. doi: 10.3389/fendo.2023.1245199.

11. Ghule A, Kamble TK, Talwar D, Kumar S, Acharya S, Wanjari A, et al. Association of Serum High Sensitivity C-Reactive Protein With Pre-diabetes in Rural Population: A Two-Year Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2021 Oct 28;13(10):e19069. doi: 10.7759/cureus.19069.
12. Karamanou M. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016;7(1):1. doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1.
13. Lestari L, Zulkarnain Z, Sijid SA. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *Prosiding Biologi*. 2021 Nov 23;7(1):24252. Tersedia dari: <https://doi.org/10.24252/psb.v7i1.24729>
14. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: www.diabetesatlas.org.
15. Tandra H. Segala Sesuatu Yang Harus Anda Ketahui Tentang Osteoporosis. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama; 2009.
16. National Institutes of Health. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-S69. doi: 10.2337/dc10-S062.
17. Tandra H. Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2017.
18. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.
19. Dlundla PV, Mabhidla SE, Ziqubu K, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, Hanser S, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World J Diabetes*. 2023 Mar 15;14(3):130–46. doi: 10.4239/wjd.v14.i3.130.
20. Ciobanu DM, Bogdan F, Pătruț CI, Roman G. Glycated albumin is correlated with glycated hemoglobin in type 2 diabetes. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):134–8. doi: 10.15386/mpr-1327.
21. Satoh T. Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. *Int J Mol Sci*. MDPI AG; 2014;15(10):18677–92. doi: 10.3390/ijms151018677.
22. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev*. 2021;16(4):249–51. doi: 10.2174/1573403X16666200217094033.
23. Ambarwati, Prawiroharjo, Puspitasari S. Diabetes Mellitus Tipe 2: Konsep Penyakit dan Tatalaksana. Jatim: CV. Perkas; 2024.
24. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2020 Feb 1;174(2):142-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4673.
25. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2020 Feb 1;174(2):142-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4673.
26. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Pan Afr Med J*. 2015;21:36. doi: 10.11604/pamj.2015.21.36.

27. Nurjannah N, Asthiningsih M. Hipoglikemik pada penderita diabetes melitus tipe 2. Jawa Tengah: CV. Pena P; 2024.
28. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:587–91. doi: 10.2147/DMSO.S67400.
29. Sudargo T, Freitag H, Felicia LM, Nur R, Kusmayanti A, Sugeng H, et al. Pola Makan Dan Obesitas. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2014. 195 p.
30. 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.* 2022;23(16):9098. doi: 10.3390/ijms23169098.
31. Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2012;36(6):399–403. doi: 10.4093/dmj.2012.36.6.399.
32. Valdez R, Greenlund KJ, Khoury MJ, Yoon PW. Is family history a useful tool for detecting children at risk for diabetes and cardiovascular diseases? A public health perspective. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 2:S127-31. doi: 10.1542/peds.2007-0744D.
33. Santosa A, Trijayanto PA, Endiyono. Hubungan Riwayat Garis Keturunan Dengan Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe II. *J Kesehat Andalas.* 2019;8(1):1–6. doi: 10.25077/jka.v8i1.2334.
34. Benberin VV, Vochshenkova TA, Abildinova GZ, Borovikova AV, Nagimtayeva AA. Polymorphic genetic markers and how they are associated with clinical and metabolic indicators of type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Jun 1;20(1):131–40. doi: 10.1007/s40200-021-00778-9.
35. Shoily SS, Ahsan T, Fatema K, Sajib AA. Common genetic variants and pathways in diabetes and associated complications and vulnerability of populations with different ethnic origins. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1):23415. doi: 10.1038/s41598-021-02878-1.
36. Ziv E, Hu D. Genetic variation in insulin/IGF-1 signaling pathways and longevity. *Ageing Res Rev.* 2011;10(2):201–4. doi: 10.1016/j.arr.2010.12.001.
37. Vaidya RA, Desai S, Moitra P, Salis S, Agashe S, Battalwar R, et al. Hyperinsulinemia: an early biomarker of metabolic dysfunction. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023;4:1162451. doi: 10.3389/fcdhc.2023.1162451.
38. Little RR, Rohlfing CL. HbA1c standardization: Background, progress and current issues. *Lab Med.* 2009;40(6):368–73. doi: 10.1309/LM3E9XQ92764J8V1.
39. Zhao H, Wu J, Wu Q, Shu P. Nilai indeks imun-inflamasi sistemik berhubungan dengan kanker kulit non-melanoma: bukti dari Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional 2010–2018. *Arch Kedokteran Sci.* 2024;20(4):1128–37. doi:10.5114/aoms/177345.
40. Benz E, Wijnant SRA, Trajanoska K, Arinze JT, de Roos EW, de Ridder M, et al. Sarcopenia, systemic immune-inflammation index and all-cause mortality in middle-aged and older people with COPD and asthma: a population-based study. *ERJ Open Res.* 2022 Jan 1;8(1):00547-2021. doi: 10.1183/23120541.00547-2021.

41. Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino R, Haffner SM. Inflammation in the Prediabetic State Is Related to Increased Insulin Resistance Rather Than Decreased Insulin Secretion. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1822–30. doi: 10.1161/01.CIR.0000094763.50426.35.
42. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med*. 2012;22(2):147–62. doi: 10.11613/BM.2012.016.
43. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Aug;40(8):1037–44. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000143.
44. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(3):525–7. doi: 10.2337/dc08-1549.
45. Thimmappa PY, Vasishta S, Ganesh K, Nair AS, Joshi MB. Neutrophil (dys)function due to altered immuno-metabolic axis in type 2 diabetes: implications in combating infections. *Hum Cell*. 2023;36(4):1265–82. doi: 10.1007/s13577-023-00913-9.
46. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017 Nov 1;11 Suppl 1:S127–31. doi: 10.1016/j.dsx.2017.07.009.
47. Zuniga RE, Deboer MD. Prediabetes in adolescents: Prevalence, management and diabetes prevention strategies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:4609–19. doi: 10.2147/DMSO.S306509.
48. Deng X, Liu D, Li M, He J, Fu Y. Association between systemic immune-inflammation index and insulin resistance and mortality. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1):4759. doi: 10.1038/s41598-024-54877-y.
49. Bastian B, Sari I, Pratama FP. Analysis of C-Reactive Protein (CRP) Levels in Venous and Capillary Blood Samples with Immunoturbidimetric Methods. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*. 2022;5(1):1–5. doi: 10.36765/medicra.v5i1.745.
50. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):145. doi: 10.3390/diseases11040145.
51. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:3706508. doi:10.1155/2022/3706508
52. Dewi HNC, Paruntu ME, Tiho M. Gambaran kadar C-reactive protein (CRP) serum pada perokok aktif usia >40 tahun. *Jurnal e-Biomedik*. 2016;4(2):2–5. doi: 10.35790/ebm.4.2.2016.14324.
53. Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol*. 2020;11:1301. doi: 10.3389/fimmu.2020.01301.
54. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2-3):189–97. doi: 10.1016/S0161-5890(01)00045-8.
55. Mehta N, Luthra NS, Corcos DM, Fantuzzi G. C-reactive protein as the biomarker of choice to monitor the effects of exercise on inflammation in

- Parkinson's disease. *Front Immunol.* 2023;14:1162451. doi: 10.3389/fimmu.2023.1162451.
56. Rosca O, Bumbu BA, Ancusa O, Talpos S, Urechescu H, Ursoniu S, et al. The Role of C-Reactive Protein and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of Odontogenic Infections in Adult Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 1;59(1):153. doi: 10.3390/medicina59010153.
 57. Koziarska-Rościszewska M, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Rysz J. High-sensitivity c-reactive protein relationship with metabolic disorders and cardiovascular diseases risk factors. *Life (Basel)*. 2021 Aug 1;11(8):769. doi: 10.3390/life11080769.
 58. Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:945672. doi: 10.3389/fcvm.2022.945672.
 59. Li H, Meng S, Chen W, Lei X, Kong X, Zhu H. Comparison of Different Systemic Inflammatory Markers in Predicting Clinical Outcomes with Syntax Score in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 2023;16:2595–607. doi: 10.2147/IJGM.S414592.
 60. Han J, Yang L, Lou Z, Zhu Y. Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index and Outcomes of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023;26(5):655–62. doi: 10.4103/aian.aian_655_22.
 61. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29(8):439–93. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2004.05.001.
 62. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005 Nov;6(11):1045–56. doi: 10.1631/jzus.2005.B1045.
 63. Dahlan S. Besaran sampel dan cara pengambilan sampel “ dalam penelitian kedokteran dan kesehatan”. Jakarta: Salemba Medika; 2010. Available from: <http://www.penerbitsalemba.com>.
 64. Jasaputra DK, Purba S, Suroso A. Metodologi Penelitian Biomedis. Jakarta: Sagung Seto; 2008.
 65. WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
 66. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called “fever” - A review. *J Infect Public Health.* 2011;4(2):108–24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.02.002.
 67. Chaiteerakij R, Sanpawat A, Avihingsanon A, Treeprasertsuk S. Autoimmune hepatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: A case series and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 21;25(35):5388–402. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5388.
 68. Punekar P, Sharma AK, Jain A. A study of thyroid dysfunction in cirrhosis of liver and correlation with severity of liver disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;22(5):645–50. doi: 10.4103/ijem.IJEM_26_18.

69. Yuniarti EB, Syahrianti, Afrianty I. Perbedaan Kadar Interleukin 6 Serum dan Kadar HsCrp Pada Ibu Hamil Preeklampsia. *Window of Health: Jurnal Kesehatan*. 2021 Jul;4(3):204–9. doi: 10.33096/woh.v4i3.210.
70. Cullmann M, Hilding A, Östenson CG. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):441–52. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03450.x.
71. Krishnan S, Setty Y, Betal SG, Vijender V, Rao K, Dampier C, et al. Increased levels of the inflammatory biomarker C-reactive protein at baseline are associated with childhood sickle cell vasocclusive crises. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(5):797–804. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08027.x.
72. Kesehatan D, Yang A, Anda L, Ketika R, Merokok B. Kesehatan Fisik [Internet]. Jakarta: Chubb Indonesia; 2025. Available from: <https://www.chubb.com/id-id/articles/personal/dampak-kesehatan-berhenti-merokok.html>.
73. Knollmann-Ritschel BEC, Regula DP, Borowitz MJ, Conran R, Prystowsky MB. Pathology Competencies for Medical Education and Educational Cases. *Acad Pathol*. 2017;4:2374289517730948. doi: 10.1177/2374289517730948.
74. Zhang Y, Luk AOY, Chow E, Ko GTC, Chan MHM, Ng M, et al. 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*. 2017 Dec 1;34(12):1701–9. doi: 10.1111/dme.13408.
75. Genomics in Paediatrics [Internet]. London: Health Education England; [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk>.
76. Mehta N, Luthra NS, Corcos DM, Fantuzzi G. C-reactive protein as the biomarker of choice to monitor the effects of exercise on inflammation in Parkinson's disease. *Front Immunol*. 2023;14:1162451. doi: 10.3389/fimmu.2023.1162451.
77. Wang Q, Zhu D. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients after radical operation for carcinoma of stomach in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Oct 1;10(5):965–78. doi: 10.21037/jgo.2019.08.01.
78. Hu X, Tang Y, Li M, Fu C, Deng Z, Tang W, et al. Performance evaluation of optical platelet counting of BC-6000Plus automated hematology analyzer. *Ann Transl Med*. 2021 Mar;9(6):508–508. doi: 10.21037/atm-20-7456.
79. 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*. 2022;23(16):9098. doi: 10.3390/ijms23169098.
80. Yan Z, Cai M, Han X, Chen Q, Lu H. The Interaction Between Age and Risk Factors for Diabetes and Prediabetes: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:85–93. doi: 10.2147/DMSO.S397442.

81. Lee YH, Shin MH, Nam HS, Park KS, Choi SW, Ryu SY, et al. Effect of family history of diabetes on hemoglobin A1c levels among individuals with and without diabetes: The Dong-gu study. *Yonsei Med J.* 2018 Jan 1;59(1):92–100. doi:10.3349/ymj.2018.59.1.92.
82. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2013 Aug 15;4(4):114-23. doi:10.4239/wjd.v4.i4.114.
83. Guo W, Ma C, Zeng Z, Chen Y, Zheng M, Han S, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 6;13:1049961. doi: 10.3389/fendo.2022.1049961.
84. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA.* 2017;317(24):2515-2523. doi:10.1001/jama.2017.7593
85. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk factors in prediabetes and type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2011;17(3):448-462. doi:10.4158/EP10385.RA
86. Kalyani RR, Egan JM, Ferrante WA, et al. Diabetes Mellitus in Older Adults: A Review of the Current Literature. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(6):1314-1323. doi:10.1111/jgs.14917
87. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic approach to a long and healthy life. *Exp Gerontol.* 2007;42(1-2):1-14. doi:10.1016/j.exger.2006.09.006
88. Palmer AK, Tchkonian T, Kirkland JL. The role of senescent cells in aging-related disease. *Aging Cell.* 2015;14(5):715-721. doi:10.1111/accel.12350
89. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, et al. The critical role of metabolic pathways in aging and longevity. *Am J Pathol.* 2012;181(4):1151-1158. doi:10.1016/j.ajpath.2012.06.009
90. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278-316. doi:10.1210/er.2015-1133
91. Kim SH, Chung HC, Lee MJ, et al. Sex-specific differences in insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in Koreans with central obesity. *Diabetes Metab J.* 2012;36(3):218-225. doi:10.4093/dmj.2012.36.3.218
92. Mauvais-Jarvis F, Nikolajsen C, Clasen R, et al. Estrogen regulation of glucose homeostasis and diabetes. *Endocr Rev.* 2013;34(5):713-738. doi:10.1210/er.2012-1055
93. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S19-S42. doi:10.2337/dc24-S002
94. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, et al. Significance of HbA1c in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarkers.* 2010;15(4):361-370. doi:10.3109/13547501003780369
95. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-1334. doi:10.2337/dc09-9035

96. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-811. doi:10.1056/NEJMoa0908380
97. Zhang X, Gregg EW, Ali MK, et al. Trends in the prevalence and incidence of diabetes and prediabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):50-57. doi:10.1007/s11892-009-0086-4
98. Edelman D, Olsen MK. Glycated Hemoglobin (A1C) as a marker for the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Minerva Med*. 2012;103(1):3-11. PMID: 22407287
99. Ford ES, Herman WH. Prediabetes and its consequences: a systematic review. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2173-2191. doi:10.2337/dc15-0814
100. Gawaz M. The platelet-vessel wall interaction: general aspects. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(2):107-115. doi:10.1055/s-0031-1273099
101. Wang F, Guo Y, Shi H, et al. Platelet activation in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and implications for prevention and management of macrovascular complications. *J Diabetes Res*. 2012;2012:871037. doi:10.1155/2012/871037
102. Rubenstein CB, Khawaja Z, Sowers JR. Diabetes and the vascular endothelium. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):538. doi:10.1007/s11906-015-0538-6
103. Harrison CN. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood*. 2012;119(13):2922-2934. doi:10.1182/blood-2011-10-316260
104. Jha V, Goel S, Lal H, et al. Platelet indices in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(5):739-742. doi:10.1016/j.dsx.2018.04.010
105. Luo L, Luo M, Yuan J, et al. Association of platelet count and mean platelet volume with prediabetes and type 2 diabetes mellitus in a large population: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17812. doi:10.1097/MD.00000000000017812
106. Sser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):142-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.004
107. Talukdar S, Karin M. TLRs, inflammation, and the pathogenesis of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(Suppl 2):17906-17912. doi:10.1073/pnas.1001099107
108. Winer S, Winer DA, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance in obesity. *Cell Metab*. 2011;14(2):253-261. doi:10.1016/j.cmet.2011.06.009
109. Hussain T, Fareed M, Khan M. The Role of Lymphocytes in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12869. doi:10.3390/ijms222312869
110. Xiao Y, Zhang Z, Li S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2014;2014:872895. doi:10.1155/2014/872895
111. Gonzales-García AM, Ruano-Hernandez D, Almodóvar S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with metabolic syndrome in Mexican adolescents. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(8):e22986. doi:10.1002/jcla.22986

112. Qin C, Zhang Z, Shen H, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and prediabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6453184. doi:10.1155/2020/6453184
113. Hu Z, Yu D, Huang Y, et al. Systemic immune-inflammation index: a novel prognostic indicator in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Future Oncol.* 2021;17(7):827-837.
114. Ozcan U, Tabas I. Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Metabolic Disease and Inflammation. *Physiol Rev.* 2012;92(1):141-168. doi:10.1152/physrev.00039.2010
115. Qi L, Hu FB. Gene-diet interactions in complex disease: current understanding and future directions. *Nutr Rev.* 2007;65(8):363-368. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00305.x
116. Yang D, Peng H, Lu S, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is a novel biomarker for evaluating prediabetes: a cross-sectional study. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(7):e22543. doi:10.1002/jcla.22543
117. Liu D, Zhang H, Yu Y, et al. Systemic immune-inflammation index and insulin resistance in a non-diabetic population. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6644158. doi:10.1155/2020/6644158
118. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363-369. doi:10.1161/01.CIR.0000053730.05753.4C
119. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511. doi:10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45
120. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-867. doi:10.1038/nature05485
121. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-454. doi:10.1056/NEJM199902113400607
122. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615
123. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988;37(6):667-687. doi:10.2337/diab.37.6.667
124. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care.* 2007;30(2):262-269. doi:10.2337/dc06-1188
125. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. beta-Cell dysfunction in older subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia.* 2012;55(11):2985-2993. doi:10.1007/s00125-012-2680-3
126. Meneilly GS, Elahi D, Windham BG, et al. The effect of aging on glucose regulation: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J*

- Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1993;48(1):M5-M10. doi:10.1093/gerona/48.1.m5
127. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic diseases. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):863-869. doi:10.3346/jkms.2010.25.6.863
 128. Gülsen M, Gülsen M, Kaygusuz A, et al. Correlation between HbA1c and age in non-diabetic individuals aged 30-49 years. *J Med Biochem.* 2024;43(1):15-21. doi:10.5937/jomb0-47400
 129. Meigs JB, O'Donnell CJ, Nathan DM, et al. Predictive and diagnostic utility of glycated hemoglobin in persons with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2022;25(7):1063-1070. doi:10.2337/diacare.25.7.1063
 130. Vasan RS, Sullivan LM, Rouleau JL, et al. Static and dynamic characteristics of plasma C-reactive protein in relation to blood pressure and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2004;350(18):1913-1919. doi:10.1056/NEJMoa033575
 131. Cushman M, P. Meigs J, A. L. Cook N, et al. C-Reactive Protein and the Incidence of Diabetes. *Women's Health Initiative.* 2005;34(9):1152-1158. doi:10.2337/diacare.34.9.1152
 132. Astle WJ, Elding H, Jiang T, et al. The human blood metabolome in 10,230 adults. *Nature.* 2017;549(7671):520-524. doi:10.1038/nature23874
 133. Albert MA, Ridker PM. C-reactive protein and the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107(3):363-369. doi:10.1161/01.CIR.0000053730.05753.4C
 134. Pai JK, Pischon C, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2004;109(3):302-308. doi:10.1161/01.CIR.0000110360.52809.F3
 135. Ghasemi A, Khosravi M, Shokoufi H, et al. Sex differences in inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(2):137-146. doi:10.1002/jcla.21743
 136. Tsai CH, Huang CC, Tsai HL, et al. Sex differences in the relationship between HbA1c and body mass index in non-diabetic adults. *Clin Chim Acta.* 2011;412(11-12):997-1000. doi:10.1016/j.cca.2011.02.025
 137. Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 5th ed. Churchill Livingstone; 2009.
 138. Buttner P, O'Brien E, S. L. White S, et al. Normal range for complete blood count parameters in a healthy general population. *Pathology.* 2018;50(3):338-344. doi:10.1016/j.pathol.2017.10.007
 139. Chen S, Zhang Z, Li Y, et al. Association of gender with inflammatory biomarkers in patients with diabetic macular edema. *J Ophthalmol.* 2025;2025:TBA
 140. Donath MY, Dalmás E, Sauter N, et al. Inflammatory pathways in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2013;34(3):362-381. doi:10.1210/er.2012-1034
 141. Wang Y, Sun Y, Chen C, et al. Association between neutrophil count and the risk of prediabetes and type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2017;7(1):15933. doi:10.1038/s41598-017-16053-y

142. Zhou Z, Li S, Zhang C, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and insulin resistance in nondiabetic adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):156. doi:10.1186/s12933-020-01128-x
143. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264-274. doi:10.1038/nri2956
144. Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM, et al. Diabetic neuropathies: a review of the etiology, classification, diagnosis, and management. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1300-1307. doi:10.2337/diacare.24.7.1300
145. Kim MK, Jung HS, Park HS, et al. Association between platelet count and prediabetes in a Korean population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(1):e1-e4. doi:10.1016/j.diabres.2011.09.020
146. Ding S, Yang J, Li Y, et al. Association of platelet indices with metabolic syndrome and prediabetes: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;17(6):4399-4406. doi:10.3892/etm.2019.7408
147. Xu H, Li X, Liang Y, et al. Association between lymphocyte subsets and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188210. doi:10.1371/journal.pone.0188210
148. Santoso D, Setiabudy RD, Sari DK. Peran Apoptosis Limfosit T dalam Menghambat Penyembuhan Luka pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2018;5(1):15-21.
149. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. beta-Cell dysfunction in older subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2012;55(11):2985-2993. doi:10.1007/s00125-012-2680-3
150. Ford ES. C-reactive protein and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2155-2157. doi:10.2337/dc09-1229
151. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow AR, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-1805. doi:10.2337/diabetes.52.7.1799
152. Barovic M, Vujicic V, Stojanov M, et al. Inflammatory pathways in the progression of prediabetes to type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2025;TBA.
153. Cui M, Guo W, Zhang Z, et al. Changes in inflammatory markers and insulin resistance in different glucose metabolism states. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1164998. doi:10.3389/fendo.2023.1164998