

REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka pelindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202115633, 15 Maret 2021

Pencipta

Nama : Iche Andriyani Liberty
Alamat : Jalan KH Wahid Hasyim No.1745 Kel.1 Ulu Kecamatan Seberang Ulu I, Palembang, SUMATERA SELATAN, 30257
Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : Iche Andriyani Liberty
Alamat : Jalan KH Wahid Hasyim No.1745 Kel.1 Ulu Kecamatan Seberang Ulu I, Palembang, SUMATERA SELATAN, 30257
Kewarganegaraan : Indonesia
Jenis Ciptaan : Laporan Penelitian
Judul Ciptaan : KOMBINASI SURROGATE RESISTENSI INSULIN DAN INDEKS KUALITAS DIET SEBAGAI MARKER PROGNOSIS KONVERSI STATUS PREDIABETES

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia

Jangka waktu pelindungan

Nomor pencatatan

: 9 Desember 2020, di Palembang
: Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.
: 000242366

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

LAPORAN PENELITIAN

KOMBINASI SURROGATE RESISTENSI INSULIN DAN INDEKS KUALITAS DIET SEBAGAI MARKER PROGNOSIS KONVERSI STATUS PREDIABETES



Oleh:

Ketua : Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M. Kes (0007029001)
Anggota I : 1. dr. Muhammad Aziz., MARS (0014097308)
2. dr. Emma Novita, M. Kes (0003118105)
3. Pariyana., SKM., M. Kes (8897040017)

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

I. IDENTITAS PENELITIAN

1. Judul : Kombinasi Surrogate Resistensi Insulin dan Indeks Kualitas Diet Sebagai Marker Prognosis Konversi Status Prediabetes

2. Ketua Peneliti :

a. Nama Lengkap : Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M.Kes
b. Bidang Keahlian : Epidemiologi

3. Anggota Peneliti :

No	Nama dan Gelar	Jabatan	Keahlian	Institusi	Curahan Waktu
1.	dr. Muhammad Aziz., MARS	Anggota	Administrasi Kesehatan	FK UNSRI	8 Jam Perminggu
2.	dr. Emma Novita, M. Kes	Anggota	Administrasi Kesehatan	FK UNSRI	8 Jam Perminggu
2.	Pariyana, SKM., M. Kes	Anggota	Biostatistik	FK UNSRI	8 Jam Perminggu

4. Isu Strategis: Prediabetes adalah "*golden period*" dalam mencegah dan atau menunda konversi status glukosa menjadi diabetes, tetapi sangat progresif untuk mengalami komplikasi dikemudian hari. Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa *Triglycerides Glucose Index* (TyG Index) mempunyai akurasi yang lebih tinggi dan ekonomis dibandingkan surrogate lainnya. Namun, ada satu faktor yang juga perlu dipertimbangkan dalam menilai status konversi prediabetes, yaitu kualitas diet yang dapat diukur dengan *Healthy Eating Index* atau *Dietary Inflammatory Index* (DII). Pengembangan kombinasi kedua variabel tersebut belum ditemukan. Peran peradangan kronis dan subklinis dalam meningkatkan risiko prediabetes. Namun, etiologi prediabetes bersifat multifaktorial, jadi mekanisme ini mungkin tidak menjelaskan semua risiko prediabetes. Sehingga kombinasi antara marker surrogate resistensi insulin yakni TyG index dan indeks kualitas diet yang dapat diukur dengan DII atau HEI diharapkan dapat menjadi marker prognosis yang akurat dalam memprediksi konversi status prediabetes.
5. Topik Penelitian: Penelitian ini mengeksplorasi kombinasi surrogate resistensi insulin yakni TyG index dan kualitas diet yang dapat diukur dengan DII atau HEI dalam memprediksi konversi prediabetes menjadi diabetes atau regresi prediabetes menjadi normoglikemik. Subjek pada penelitian ini akan di *follow up* secara prospektif yang tentu masih belum banyak dilakukan.
6. Objek Penelitian: Pasien di Wilayah Kerja Puskesmas Kota Palembang.
7. Lokasi Penelitian: Wilayah Kerja Puskesmas Kota Palembang.
8. Hasil yang ditargetkan:
- Diperoleh nilai diagnostik dan prognosis kombinasi TyG index dan kualitas diet (DII atau HEI) sebagai marker prognosis konversi status prediabetes.
9. Instansi lain yang terlibat: Puskesmas dan Dinas Kesehatan Kota Palembang.

II. RINGKASAN

Diagnosis dini dan intervensi untuk prediabetes dapat mencegah atau menunda progresivitas penyakit. Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Triglycerides Glucose Index* (TyG Index) mempunyai akurasi yang lebih tinggi dan ekonomis dibandingkan surrogate lainnya. Namun, ada satu faktor yang juga perlu dipertimbangkan dalam menilai status konversi prediabetes, yaitu kualitas diet yang dapat diukur dengan *Healthy Eating Index* atau *Dietary Inflammatory Index* (DII). Pengembangan kombinasi kedua variabel tersebut belum ditemukan. Peran peradangan kronis dan subklinis dalam meningkatkan risiko prediabetes. Namun, etiologi prediabetes bersifat multifaktorial, jadi mekanisme ini mungkin tidak menjelaskan semua risiko prediabetes. Sehingga kombinasi antara marker surrogate resistensi insulin yakni TyG index dan kualitas diet yang dapat diukur dengan DII atau HEI diharapkan dapat menjadi marker prognosis yang akurat dalam memprediksi konversi status prediabetes. Penelitian pada tahap pertama telah dilakukan pada bulan Januari 2020 sampai Desember 2020 dengan desain *cross-sectional* di Kota Palembang pada 323 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data menggunakan program STATA versi 15 dengan Analisis ROC, Chi-square dan Regresi Logistik Multinomial. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kecenderungan subjek dengan HEI-EPIC kurang dari 27,60 berisiko 2,230 kali memiliki glukosa darah puasa prediabetes dibandingkan dengan subjek dengan HEI-EPIC lebih dari 30,5; Kecenderungan subjek dengan HEI-EPIC 27.61-30.4 memiliki glukosa darah puasa prediabetes dibandingkan subjek dengan kadar glukosa darah puasa normal adalah 4.13 kali dibandingkan subjek dengan HEI-EPIC lebih dari 30.5. Kecenderungan subjek dengan HEI-EPIC kurang dari 27.60 akan terlindung dari diabetes 16.67 kali dibandingkan subjek dengan HEI-EPIC lebih dari 30.5; kecenderungan subjek dengan HEI-EPIC 27.61-30,4 untuk menderita diabetes daripada glukosa darah puasa normal adalah 2,339 kali dibandingkan dengan subjek dengan HEI-EPIC lebih dari 30.5. Dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara HEI-EPIC dengan glukosa darah puasa. Diperlukan lebih banyak penelitian dengan variabel diet lain untuk mengkonfirmasi temuan ini.

Keyword: kombinasi marker, TyG, DII, HEI, Prediabetes

III. PENDAHULUAN

3.1. Latar Belakang dan Permasalahan

Prediabetes adalah suatu kondisi peningkatan glukosa darah, termasuk gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa (IGT), yang mendahului timbulnya diabetes mellitus tipe 2. Diagnosis dini dan intervensi untuk prediabetes dapat mencegah atau menunda progresivitas penyakit. Prediabetes adalah "*golden period*" dalam mencegah dan atau menunda konversi status glukosa menjadi diabetes, tetapi sangat progresif untuk mengalami komplikasi dikemudian hari (Liberty dan Kodim, 2017).

Penilaian resistensi insulin merupakan "*fundamental goal*" dalam penelitian epidemiologi penyakit diabetes karena mempunyai nilai prevensi yang besar. Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Penilaian dampak potensial atas suatu program skrining tentu dapat digunakan untuk memperkirakan efek strategi pencegahan dan intervensi (Liberty, et al., 2019).

Penilaian resistensi insulin dengan *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp* maupun HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insuline Resistance*) di komunitas secara massal pada negara berkembang seperti Indonesia masih belum praktis dan aplikatif (Liberty, et al., 2019). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Liberty, et al (2019) menunjukkan bahwa TyG Index mempunyai akurasi yang lebih tinggi dan ekonomis dibandingkan *Lipid Accumulation Product* (LAP) dan *Visceral Adiposity Index* (VAI). Namun, ada satu faktor yang juga perlu dipertimbangkan dalam menilai status konversi prediabetes, yaitu kualitas diet. Pengembangan kombinasi kedua variabel tersebut belum ditemukan.

Healthy Eating Index (HEI) adalah ukuran untuk menilai kualitas diet, khususnya tingkat dimana seperangkat makanan selaras dengan *Dietary Guidelines for Americans* (DGA). Indeks ini telah digunakan untuk menguji hubungan antara kualitas diet dan kesehatan seperti risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular. Indeks ini juga telah digunakan untuk menggambarkan kualitas diet pada populasi Amerika Serikat, serta di antara populasi subkelompok seperti orang Meksiko-Amerika, anak-anak, penderita kanker, dan efek moderasi ras terhadap ketahanan pangan. Sedangkan *Healthy Eating Index* (HEI) juga telah digunakan untuk mengevaluasi kualitas diet dari berbagai tingkat lingkungan makanan, persediaan makanan, menu restoran, edaran toko kelontong, dan

program distribusi makanan federal (Krebs-Smith *et al.*, 2018). Penelitian Camhi, *et al.* (2015) mengatakan bahwa kualitas gizi berhubungan dengan risiko penyakit kronis dan kematian, dan beberapa bukti terbaru dari penelitian kohort Irlandia menunjukkan bahwa kualitas makanan yang baik dan kepatuhan piramida makanan berhubungan dengan kesehatan metabolismik yang baik pada orang dengan obesitas.

Inflamasi akut penting sebagai respon tubuh untuk melawan infeksi dan pemulihan cedera (Turner-McGrievy *et al.*, 2019). Inflamasi kronis merupakan faktor risiko berbagai penyakit kronis yang berkaitan dengan usia, seperti diabetes, penyakit kardiovaskular (CVD), kanker, dan sindrom metabolik, serta peningkatan kelemahan dan penurunan kognitif. Tanda inflamasi salah satunya dapat ditunjukkan adanya mediator inflamasi pada serum seperti C-reactive protein (CRP), fibrinogen, dan interleukin. Mengurangi inflamasi dapat membantu mencegah atau mengobati penyakit-penyakit kronis tersebut. Inflamasi kronis yang rendah, memiliki etiologi yang kompleks dan multifokal, dan dapat dimodifikasi oleh faktor endogen maupun eksogen (Corley *et al.*, 2019).

Faktor makanan diketahui juga sebagai salah satu faktor yang mengatur inflamasi. Diet sehat (misalnya, diet Mediterania yang kaya buah-buahan dan sayuran) biasanya dikaitkan dengan tingkat inflamasi yang lebih rendah, sedangkan diet Barat (misalnya makanan tinggi lemak dan karbohidrat sederhana) dikaitkan dengan tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi. Vitamin C, D, dan E, beta-karoten, n3-PUFA, flavonoid, dan komponen makanan lainnya seperti serat dan asupan alkohol moderat, telah dikaitkan dengan tingkat inflamasi yang rendah (Corley *et al.*, 2019).

Inflamasi kronis memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit kronis. Hal ini dikarenakan berbagai nutrisi dan makanan telah terbukti memodulasi inflamasi, pola kebiasaan makan mungkin memainkan peran dalam pengaturan inflamasi kronis. Salah satu indeks yang banyak digunakan untuk menilai potensi inflamasi dari faktor makanan adalah *Dietary Inflammatory Index* (DII), yang didasarkan pada 45 faktor makanan termasuk makronutrien, vitamin, mineral, flavonoid, rempah-rempah, dan herbal. *Dietary Inflammatory Index* (DII) dikembangkan untuk memperkirakan keseluruhan potensi inflamasi dari diet pada anti inflamasi pro-inflamasi secara kontinu (Kanauchi, Shibata, and Iwamura, 2019).

Penelitian yang dilakukan Deng, *et al* (2017), menunjukkan bahwa peradangan kronis dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker, kardiovaskular, dan diabetes. Sehingga, rasional jika peradangan memiliki peran penting dalam patogenesis prediabetes. Namun, jalur spesifik yang bertanggung jawab untuk perkembangan penyakit masih kurang dipahami (Vahid *et al.*, 2016). Salah satu mekanisme yang mungkin untuk hubungan positif antara DII dan risiko prediabetes mungkin melalui efek diet pro-inflamasi adalah resistensi insulin, yang pada gilirannya meningkatkan peradangan sistemik. Beberapa penelitian telah menunjukkan peran peradangan kronis dan subklinis dalam meningkatkan risiko prediabetes. Namun eksplorasi penelitian terkait peran peradangan kronis dan subklinis pada prediabetes masih belum banyak ditemukan. Sehingga kombinasi antara marker surrogate resistensi insulin yakni TyG index dan kualitas diet yang dapat diukur dengan DII atau HEI diharapkan dapat menjadi marker prognosis yang akurat dalam memprediksi konversi status prediabetes.

3.2. Tujuan Khusus

- 3.2.1. Mengevaluasi nilai diagnostik dan prognosis *Dietary Inflammatory Index* dan *Healthy Eating Index* sebagai marker prognosis konversi status prediabetes.
- 3.2.2. Mengevaluasi nilai diagnostik dan prognosis kombinasi TyG index dan kualitas diet (*Dietary Inflammatory Index* dan atau *Healthy Eating Index*) sebagai marker prognosis konversi status prediabetes.
- 3.2.3. Mengevaluasi pengaruh kovariabel (persentase lemak tubuh, jumlah kalori yang dibutuhkan, kadar air dalam tubuh, massa otot, *metabolic age*, *visceral fat*, kolesterol total, LDL, HDL, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, lingkar perut, IMT, serta karakteristik responden (usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, dan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus) terhadap akurasi variabel kombinasi TyG index dan kualitas diet (*Dietary Inflammatory Index* dan atau *Healthy Eating Index*) sebagai marker prognosis konversi status prediabetes.

3.3. Urgensi Penelitian

Salah satu riset yang dibutuhkan sebagaimana tertera pada RIP Universitas Sriwijaya adalah merumuskan upaya pencegahan dan penanggulangan penyakit tidak menular yang berbasis pengendalian faktor risiko kardiometabolik. Prediabetes merupakan “*golden period*” dalam mencegah dan atau menunda konversi progresivitas diabetes mellitus, karena pada periode ini perjalanan penyakit masih dapat dihentikan. Eksplorasi marker yang potensial dan akurat dalam memprediksi konversi prediabetes menjadi diabetes atau regresi prediabetes menjadi normoglikemik telah dilakukan. Namun, masih ada faktor lain yang juga perlu dikaji yaitu kualitas diet. Di Indonesia, eksplorasi surrogate resistensi insulin dan kualitas diet sebagai marker prognosis konversi pada subjek prediabetes belum banyak dilakukan. Penelitian ini akan dapat berkontribusi bagi perumusan kebijakan berdasarkan manajemen pencegahan dampak progresivitas prediabetes dengan penemuan variabel baru yang terdiri atas kombinasi surrogate resistensi insulin dan indeks kualitas diet untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi.

VI. TINJAUAN PUSTAKA

4.1 Definisi Prediabetes

Prediabetes meliputi *impaired fasting glucose* (IFG) atau gangguan glukosa puasa yaitu kadar glukosa darah puasa antara 100 hingga 125 mg/dl (5,6-6,9mmol/L) dan *impaired glucose tolerance* (IGT) toleransi glukosa terganggu yaitu glukosa darah puasa kurnag dari 100 mg/dL (5,6mmol/L), 2 jam kadar glukosa plasma setelah 75-g OGTT antara 140 hingga 199 mg/dl (7,8-110 mmol/L), serta HbA1c 5,7%-6,4%. Toleransi glukosa terganggu terjadi terutama karena resistensi perifer terhadap insulin dan hasil gangguan glukosa puasa sehubungan dengan kurangnya sekresi insulin dan peningkatan output glukosa hepatic (Buysschaert and Bergman, 2011).

Prediabetes (IFG dan/atau IGT) harus dipandang sebagai tahap dalam gangguan metabolisme glukosa sebagai faktor penentu risiko perkembangan diabetes (peningkatan risiko untuk diabetes) dan peningkatan komplikasi kardiovaskular dan mungkin mikrovaskular. Transisi dari prediabetes ke diabetes mungkin memakan waktu bertahun-tahun tetapi mungkin juga cepat. Perkiraan saat ini menunjukkan bahwa sebagian besar individu (hingga 70%) dengan prediabetes akhirnya berkembang menjadi diabetes. Insidensinya paling tinggi pada individu dengan kombinasi IFG dan IGT dan serupa pada mereka dengan IFG atau IGT saja. Risiko rata-rata terkena diabetes pada IFG atau IGT adalah sekitar 5% hingga 10% per tahun dibandingkan dengan individu dengan normoglikemik sekitar 0,7% per tahun (Buysschaert and Bergman, 2011).

Prediabetes terjadi secara asimtomatis, sebagian besar orang tidak terdiagnosis dan tetap tidak diobati hingga prediabetes berlanjut menjadi diabetes. Hal ini dapat meningkatkan risiko penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular (CVD) dan masalah lain yang berhubungan dengan kadar glukosa darah yang tinggi (Maschirow *et al.*, 2015).

Sebagian besar orang yang didiagnosis dengan IFG atau IGT akan kembali menjadi normoglikemia. Sementara orang-orang dengan prediabetes tidak memiliki peningkatan risiko untuk penyakit mikrovaskular seperti yang terlihat pada diabetes, mereka berisiko untuk pengembangan diabetes dan CVD (45-47). Berdasarkan literature, IGT mungkin atau mungkin tidak berhubungan lebih kuat dikaitkan dengan CVD dibandingkan IFG, dan A1C mungkin atau mungkin tidak berhubungan lebih kuat terkait dengan hasil CVD daripada IFG atau IGT. Orang-orang yang diidentifikasi memiliki IFG dan IGT memiliki risiko diabetes dan CVD yang lebih tinggi daripada orang-orang dengan IFG atau IGT

saja. Penderita prediabetes, khususnya dalam konteks sindroma metabolic, dapat bermanfaat untuk memodifikasi faktor risiko kardiovaskular (Punthakee, Goldenberg and Katz, 2018).

Definisi prediabetes menurut ADA (2018) yakni apabila:

- IGT : Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl atau,
- IFG : Glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dl atau,
- HbA1c: 5,7-6,4%.

Menurut WHO (2016) kriteria Intermediate Hyperglycemic (Prediabetes) adalah jika :

- IGT : Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa darah puasa <126 mg/dl
- IFG : Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO <140 mg/dl dan (jika diukur) glukosa darah puasa antara 110-125 mg/dl

Menurut PERKENI (2015), hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam <140 mg/dl;
- Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 -jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa <100 mg/dl
- Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4.

4.2. Triglyceride Glucose Index (TyG Index)

Hasil penelitian González et al (2016) nilai prediktif indeks TyG lebih tinggi daripada FPG (*Fasting Plasma Glucose*) dan trigliserid pada subjek dengan normoglikemik pada awal pengamatan. Temuan ini menyoroti kegunaan indeks sederhana ini untuk mengidentifikasi individu dengan risiko awal terkena diabetes tipe 2, terutama jika kadar glukosa di bawah kisaran normal yakni 70-100 mg/dL. Indeks TyG pertama kali diperkenalkan sebagai pengganti pengganti resistensi insulin oleh Guerreo- Romero dan secara statistik cukup berkorelasi dengan HOMA-IR (Guerrero-Romero et al., 2010). Beberapa mekanisme potensial telah disarankan untuk menjelaskan korelasi antara indeks TyG dan resistensi insulin.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa tingkat trigliserida yang lebih tinggi di hati dan otot dapat mengganggu metabolisme glukosa di setiap organ target (Keley dan Goodpaster, 2001; Nagle et al., 2009). Temuan ini mendukung pentingnya trigliserida dalam patogenesis resistensi insulin dan kemungkinannya untuk digunakan sebagai penanda surrogate untuk resistensi insulin. Sebuah penelitian lain menemukan bahwa indeks TyG adalah indeks terbaik dalam membedakan individu dengan resistensi insulin, bahkan dibandingkan dengan indikator lemak viseral dan parameter lipid lainnya (Janghorbani et al, 2015).

Level trigliserid serum puasa yang tinggi telah dilaporkan sebagai penanda resistensi insulin dan prediktor diabetes tipe 2 (Lin et al., 2013; Nishikawa et al., 2016). Endapan lemak ektopik pada jaringan adiposa viseral dianggap memainkan peran penting dalam patogenesis resistensi insulin: asam lemak yang disintesis pada jaringan adiposa viseral sampai ke hati dan mendorong sintesis VLDL yang menginduksi hipertrigliserid, yang menyebabkan resistensi insulin (Iozzo, 2009; Snel et al, 2012; Nishikawa et al., 2016). Pankreatitis akut (AP) merupakan konsekuensi lain dari hipertrigliserid, yang menyumbang 1-4% dari total kasus AP (Tariq et al., 2016). Standar perawatan medis pada diabetes menurut ADA (2017) menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan hipertrigliserid berat (tingkat trigliserid puasa >1000 mg/dL) akan menerima terapi farmakologis untuk mengurangi risiko AP (Tariq et al., 2016). Penelitian Gao et al (2017) juga menemukan bahwa perkembangan diabetes berhubungan positif dengan level trigliserid yang meningkat secara bertahap (Gao et al., 2017).

4.3 Healthy Eating Index (HEI)

Nutrisi dan diet berperan penting dalam risiko penyakit kronik seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan pembentukan kanker. *The Dietary Guideline* dan *Food Guide Pyramid* merekomendasikan pemilihan makanan dari beberapa jenis makanan, pilihan diet yang dipilih yaitu rendah lemak, lemak teversaturasi, dan kolesterol, dan penggunaan sedang garam dan sodium. Oleh karena itu *United States Department of Agriculture* (USDA) mengembangkan HEI untuk menghitung kualitas diet (U.S. Department of Agriculture, 1995). *Dietary Guidelines for Americans* (DGA) diperbarui setiap 5 tahun, yang mengarah pada perubahan penekanan dan kuantifikasi karena penelitian tentang makan sehat berkembang seiring waktu. Demikian juga, HEI yang diperbarui, yang mencerminkan perubahan-perubahan itu, dirilis untuk disesuaikan dengan setiap edisi baru DGA (Krebs-Smith *et al.*, 2018).

Pada awalnya terdapat 10 komponen indeks makanan yaitu biji-bijian, sayur, buah, susu, dan daging, serta menghitung lemak total, lemak jenuh, kolesterol, sodium total, dan variasi makanan dalam tiga hari. *Healthy Eating Index* (HEI) 2015 sudah terdapat 13 komponen yaitu total sayur, total buah, buah utuh, kacang-kacangan, biji-bijian, susu, protein makanan total, protein makanan laut dan tumbuhan, asam lemak, biji-bijian olahan, sodium, gula tambahan, dan lemak jenuh (Services, 2017). Keseluruhan indeks memiliki skor total mulai dari nol hingga 100. Individu dengan asupan pada tingkat yang direkomendasikan mendapatkan skor maksimum. Skor nol diberikan ketika tidak ada makanan dalam kelompok tertentu yang dimakan. Semakin besar skor HEI, maka diet semakin baik sesuai dengan *Dietary Guidelines for Americans and the Food Guide Pyramid* (U.S. Department of Agriculture, 1995).

Setiap versi HEI sebelumnya termasuk komponen yang dimaksudkan untuk mengevaluasi sejauh mana diet termasuk dalam batas terbatas untuk lemak padat, alkohol dan gula tambahan, disebut Calories from Solid Fats, Alcohol and Added Sugars (SoFAAS) atau Kalori dari Lemak Padat, Alkohol dan Gula Tambahan, pada 2005 dan tidak ada Kalori pada tahun 2010. Konsep ini juga termasuk dalam iterasi terbaru DGA, yang disebut sebagai "kalori yang tersisa". Namun, batas kuantitatif untuk tambahan gula dan lemak jenuh yang didefinisikan dalam DGA 2015-2020 menyarankan untuk memasukkannya sebagai komponen terpisah dalam HEI-2015. Juga, karena karbohidrat dan lemak dicerna, diserap, dan dimetabolisme secara berbeda (Krebs-Smith *et al.*, 2018).

4.4 Dietary Inflammatory Index (DII)

Peningkatan pesat dalam pemahaman tentang peran peradangan dalam kesehatan dan diet dalam peradangan menyebabkan perkembangan DII, yang dimulai pada tahun 2004. Versi pertama dari DII yang dikeluarkan pada tahun 2009. Versi tersebut didasarkan pada penilaian 927 artikel peer-review yang diterbitkan dalam literatur biomedis hingga 2007 yang menghubungkan setiap spektof diet dengan ≥ 1 dari 6 biomarker inflamasi: IL-1 β , IL-4, IL -6, IL10, TNF- α , dan protein C-reaktif (CRP). Berbeda dengan daftar biomarker inflamasi, faktor makanan tidak ditentukan atau dibatasi sebelumnya (Hébert *et al.*, 2019).

Hal ini merupakan upaya pertama untuk membuat indeks diet berdasarkan bukti empiris yang menghubungkan diet dengan peradangan, serta faktor penting dalam pengembangan dan perkembangan banyak penyakit kronis. Meskipun DII asli mewakili keberhasilan pengembangan indeks yang diturunkan dari literatur yang dapat diterapkan secara universal di berbagai studi manusia, versi kedua ditingkatkan mencerminkan sejumlah peningkatan dari versi asli. Meskipun DII dikembangkan untuk menilai diet yang terkait dengan peradangan, DII diharapkan untuk dihubungkan dengan indikator-indikator lain yang setara. Terdapat korelasi negatif yang moderat antara skor DII dan indeks lainnya seperti HEI dan Mediterania Diary Index (Hébert *et al.*, 2019).

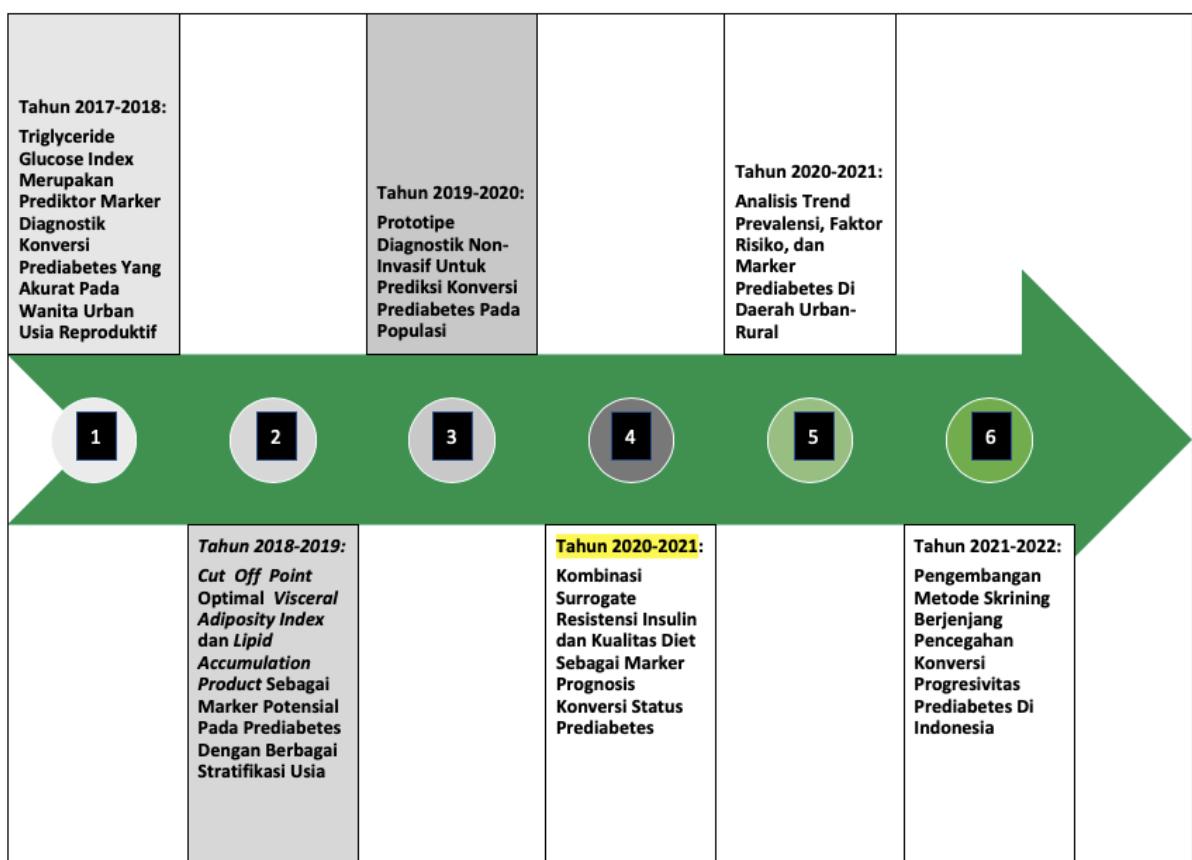
Dietary Inflammatory Index (DII) dikembangkan untuk memperkirakan potensi inflamasi keseluruhan dari diet pada anti inflamasi ke pro-inflamasi secara berkelanjutan. Hal ini berasal dari literatur yang menghubungkan diet dan peradangan, menggabungkan studi kultur sel, hewan, dan manusia. DII termasuk makronutrien, mikronutrien, dan komponen makanan umum lainnya seperti flavonoid dan kafein. Dalam Women's Health Initiative, DII dikaitkan dengan empat biomarker inflamasi dengan membandingkan yang tertinggi dengan kuintil DII terendah sebagai berikut: interleukin-6, tumor necrosis factor alpha receptor 2, dichotomized hs-CRP, dan skor biomarker inflamasi gabungan. Juga, DII telah dikaitkan dengan berbagai hasil termasuk beberapa jenis kanker, penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, dan kematian. Secara khusus, di Inggris, skor DII yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko depresi berulang di antara wanita, dan semua penyebab kematian. (Corley *et al.*, 2019).

Tujuan dalam mengembangkan DII adalah untuk membuat skor untuk makanan tertentu dan konstituen diet yang diperkirakan secara positif atau negatif mempengaruhi tingkat peradangan. Seluruh artikel penelitian sepanjang tahun 2010 yang diidentifikasi untuk menilai peran satu atau lebih dari 45 makanan dan konstituen diet yang berbeda pada penanda inflamasi spesifik digunakan untuk menyusun skor. Penilaian DII dinilai berdasarkan efek dari parameter makanan pada biomarker inflamasi. Nilai +1 jika efeknya pro-inflamasi (secara signifikan meningkatkan IL-1B, IL-6, TNF- α , atau CRP atau penurunan IL-4 atau IL-10). Nilai -1 jika efeknya antiinflamasi (secara signifikan menurunkan IL-1B, IL-6, TNF- α , atau CRP atau meningkatkan IL-4 atau IL-10). Nilai 0 jika parameter makanan tidak menghasilkan perubahan signifikan di penanda inflamasi (Steck *et al.*, 2014).

Dietary Inflammatory Index dihitung berdasarkan daftar lengkap 45 makanan dan konstituen diet. Dalam praktiknya, daftar lengkap dari 45 konstituen makanan dan diet hanya tersedia dalam 24 jam-atau data catatan makanan yang diterima karena kuesioner frekuensi makanan tradisional berisi daftar makanan dan minuman yang terbatas. Namun, DII dapat digunakan dengan data diet dari sumber apa pun, dan saat ini penghitungan dilakukan dari kuesioner frekuensi makanan yang menyediakan daftar faktor diet yang lebih kecil. Data-data ini digunakan dalam berbagai dataset untuk menguji hubungan antara DII dan risiko penyakit kronis (Steck *et al.*, 2014).

4.5 Peta Jalan (Roadmap) Penelitian

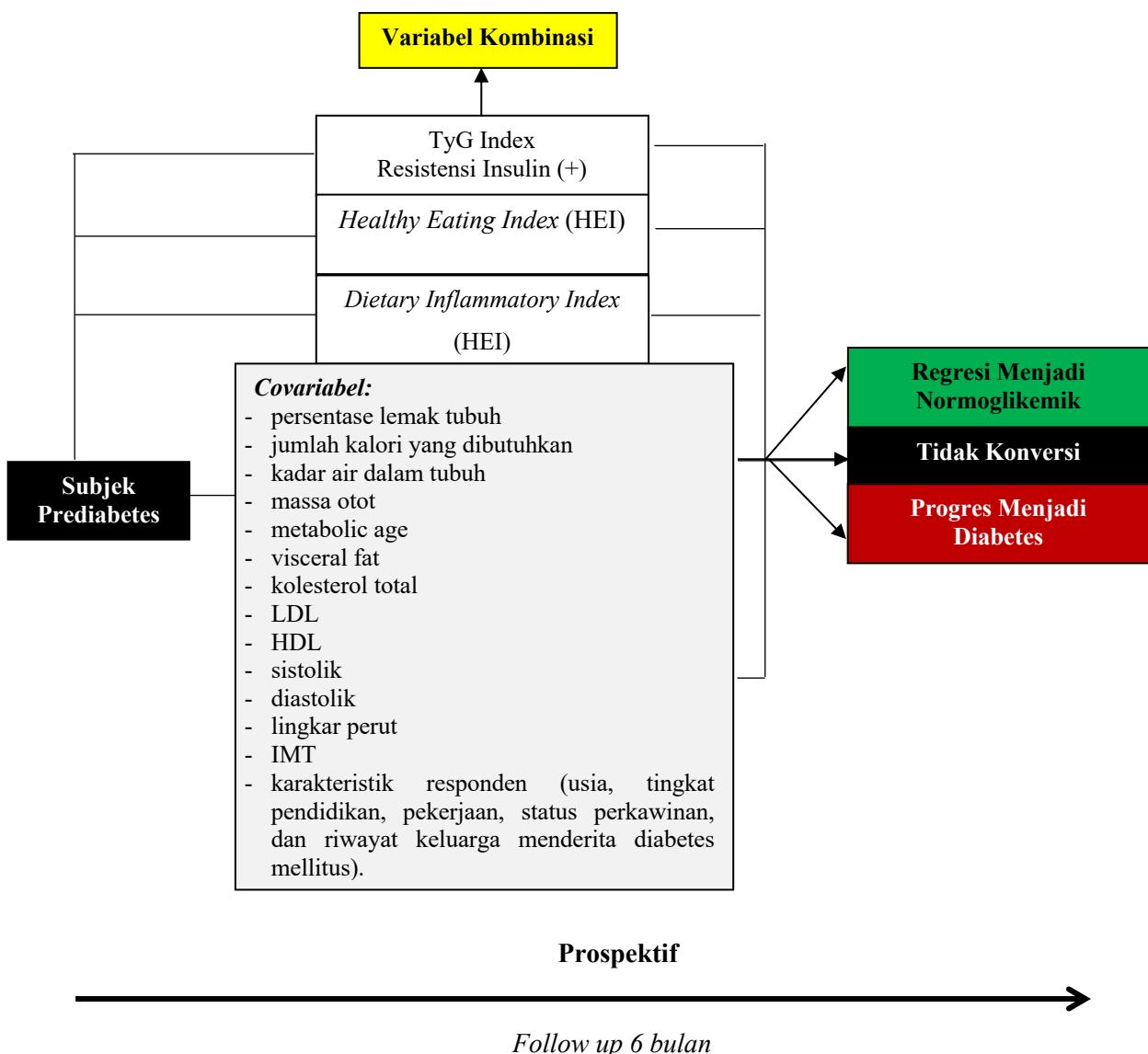
Adapun peta jalan atau roadmap penelitian yang mulai dilaksanakan pada tahun 2017 dan direncanakan hingga tahun 2022 adalah sebagai berikut:



V . METODE PENELITIAN

5.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan desain penelitian *Prospective Cohort Study* untuk merumuskan dan mengevaluasi kombinasi surrogate resistensi insulin yakni TyG index dan kualitas diet yakni DII atau HEI sebagai marker prognosis yang akurat dalam memprediksi konversi status prediabetes. Kerangka desain penelitian adalah sebagai berikut:



5.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Kota Palembang. Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2020 – Desember 2020.

5.3 Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah masyarakat berusia >18 tahun di Kota Palembang. Sampel adalah pasien yang berusia >18 tahun yang berobat di Puskesmas Kota Palembang. Sampel penelitian akan diambil secara *consecutive sampling*. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 105 subjek prediabetes, pada akhir studi akan dihitung besar power penelitian dengan perhitungan sebagai berikut:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{\lambda}^2} + Z_{1-\beta} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2} \right\}^2}{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

Dimana:

- n = jumlah sampel
 λ_1 = insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index > 4,54
 λ_2 = insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index > 4,43
 $Z_{1-\beta}$ = insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index \leq 4,54
 $Z_{1-\alpha/2}$ = insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index \leq 4,43
 $\bar{\lambda}$ = power penelitian atau kekuatan uji
= tingkat kemaknaan sebesar 5% = 1,96
= $\frac{(\lambda_1 + \lambda_2)}{2}$

5.4 Kriteria Sampel

5.4.1. Kriteria Inklusi

- Subjek yang berusia >18 tahun yang berobat di Wilayah Kerja Puskesmas Kota Palembang.
- Subjek mempunyai kadar glukosa darah terkategori Prediabetes.
- Bersedia menjadi responden penelitian dan menandatangani *informed consent*.

5.4.3 Kriteria Eksklusi

- Subjek wanita yang sedang hamil.
- Subjek diabetes mellitus.
- Subjek yang menerima terapi yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah.

- d. Subek sedang mengkonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan insulin seperti angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers dan thiazide diuretics.
- e. Subjek sedang mengkonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi kadar trigliserid, kolesterol, dan HDL seperti golongan statin.

5.5 Variabel Penelitian

Variabel independen dalam penelitian ini adalah TyG Index, DII, HEI, Kombinasi TyG dan DII atau HEI. Variabel dependen adalah konversi prediabetes yang dinilai dari perubahan status glukosa yang terjadi selama masa pengamatan dengan kriteria IGT dan atau IFG. Sedangkan variabel kovariat antara lain persentase lemak tubuh, jumlah kalori yang dibutuhkan, kadar air dalam tubuh, massa otot, *metabolic age*, *visceral fat*, kolesterol total, LDL, HDL, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, lingkar perut, IMT, serta karakteristik responden (usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, dan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus).

5.6. Rencana Analisa Data

Data yang telah terkumpul dilakukan pengkodean, rekapitulasi, dan tabulasi data. Kemudian setelah proses pengolahan data dilakukan, data dianalisis dengan menggunakan STATA versi 15.0. Jenis analisis yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif akan mendeskripsikan sebaran dan frekuensi seperti mean, median, modus, standar deviasi, varians serta upaya mendeteksi outliers dari data yang bersifat numerik sementara data yang bersifat kategorik akan ditampilkan dalam bentuk persentase atau proporsi. Analisis ROC juga digunakan untuk merumuskan dan mengevaluasi kombinasi surrogate resistensi insulin yakni TyG index dan kualitas diet yakni DII atau HEI sebagai marker prognosis yang akurat dalam memprediksi konversi status prediabetes. Selain itu, *Cox Regression Analysis* juga digunakan untuk mengetahui hazard ratio dari TyG index dan kualitas diet yakni DII atau HEI terhadap terjadinya konversi. Sebelum variabel kandidat masuk dalam model, terlebih dahulu dilakukan uji asumsi *Propotional Hazard*.

VI. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

a. Variabel *Healthy Eating Index (HEI)*

Distribusi dari subjek penelitian dapat dilihat dari tabel 1. Dengan hasil sebagai berikut:

Table 1. Characteristics of Subjects

Variable	n	%
Gender		
Male	155	48.0
Female	168	52.0
Age		
<20	7	2.2
21-30	90	27.9
31-40	84	26.0
41-50	80	24.8
51-60	40	12.4
61-70	21	6.5
71-80	1	0.3
Blood type		
A	88	27.2
B	126	39.0
O	82	25.4
AB	27	8.4
Marital status		
Single	71	22.0
Married	246	76.2
Divorced	6	1.9
Job		
Labor	31	9.6
Housewife	61	18.9
Employee	21	6.5
Civil servant	35	10.8
Entrepreneur	80	24.8
Driver	14	4.3
Student	58	18.0
Retired	6	1.9
Unemployed	2	0.6
Other	15	4.6
Blood pressure		
Normal	38	11.8
Prehypertension	205	63.5
Hypertension stage 1	59	18.3
Hypertension stage 2	21	6.5

Waist circumference			
Non-central obesity	209	64.7	
Central obesity	114	35.3	
BMI			
Underweight	9	2.8	
Normoweight	239	74.0	
Overweight	63	19.5	
Obese	12	3.7	
HEI-EPIC			
<27.60	134	41.5	
27.61-30.4	32	9.9	
>30.5	157	48.6	
FBG			
Normal	61	18.9	
Prediabetes	92	28.5	
Diabetes	170	52.6	

Table 2. Bivariate analysis between Characteristics and Fasting Blood Glucose

Variables	Fasting Blood Glucose						Total	p-value	
	Normal		Prediabetes		Diabetes				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gender	Male	31	9.6	50	15.5	74	22.9	155 48.0	0.219
	Female	30	9.3	42	13.0	96	29.7	168 52.0	
Age	<20	4	1.2	1	0.3	2	0.6	7 2.2	
	21-30	36	11.1	32	9.9	22	6.8	90 27.9	
	31-40	11	3.4	27	8.4	46	14.2	84 26.0	
	41-50	6	1.9	27	8.4	47	14.6	80 24.8	0.000
	51-60	1	0.3	4	1.2	35	12.4	40 12.4	
	61-70	3	0.9	1	0.3	17	5.3	21 6.5	
	71-80	0	0	0	0	1	0.3	1 0.3	
	A	14	4.3	32	9.9	42	13.0	88 27.2	
Blood type	B	17	5.3	38	11.8	71	22.0	125 39.0	0.035
	O	22	6.8	19	5.9	41	12.7	82 25.4	
	AB	8	2.5	3	0.9	16	5.0	27 8.4	
Marital status	Single	34	10.5	26	8.0	11	3.4	71 22.0	0.000
	Married	27	8.4	65	20.1	154	47.7	246 76.2	
	Divorced	0	0	1	0.3	5	1.5	6 1.9	

	Labor	1	0.3	6	1.9	24	7.4	31	9.6	
	Housewife	2	0.6	11	3.4	48	14.9	61	18.9	
	Employee	3	0.9	12	3.7	6	1.9	21	6.5	
	Civil servant	14	4.3	6	1.9	15	4.6	35	10.8	
Job	Entrepreneur	11	3.0	29	7.8	41	11.0	81	21.8	0.000
	Driver	0	0	4	1.2	10	3.1	14	4.3	
	Student	29	9.0	18	5.6	11	3.4	58	18.0	
	Retired	1	0.3	0	0	5	1.5	6	1.9	
	Unemployed	0	0	0	0	2	0.6	2	0.6	
	Other	0	0	6	1.9	9	2.8	15	4.6	
Waist Circumference	Normal	40	12.4	67	20.7	102	31.6	209	64.7	
	Central obesity	21	8.5	25	7.7	68	21.1	114	35.3	0.115
	Normal	14	4.3	13	4.0	11	3.4	38	11.8	
	Prehypertension	40	12.4	67	20.7	98	30.3	205	63.5	
Blood Pressure	Hypertension stage 1	7	2.2	8	2.5	44	13.6	59	18.3	0.000
	Hypertension stage 2	0	0	4	1.2	17	5.3	21	6.5	
Body Mass Index	Underweight	3	0.9	3	0.9	3	0.9	9	2.8	
	Normal weight	53	16.4	72	22.3	114	35.3	239	74.0	0.010
	Overweight	4	1.2	15	4.6	44	13.6	63	19.5	
	Obese	1	0.3	2	0.6	9	2.8	12	3.7	
HEI-EPIC	<27.60	32	9.9	53	16.4	49	15.2	134	41.5	
	27.61-30.4	3	0.9	10	3.1	19	5.9	32	9.9	0.000
	>30.5	26	8.0	29	9.0	102	31.6	157	48.6	

Table 3. Multivariate Analysis using Multinomial Logistic Regression

Variable	B	p-value	Exp (B)
Prediabetes			
Intercept	-2.130	0.153	
Gender	0.409	0.316	1.506
Age	0.066	0.778	1.068
Marital status	1.068	0.029	2.911
Blood type	-0.591	0.003	0.554
Job	-0.008	0.912	0.992
Religion	0.076	0.805	1.079
Waist circumference	-0.904	0.057	0.405
Blood pressure	0.233	0.481	1.262
BMI	0.695	0.102	2.004
HEI-EPIC <27.60	0.802	0.041	2.230
HEI-EPIC 27.61-30.4	1.419	0.064	4.131
HEI-EPIC >30.5	0	-	-
Diabetes			
Intercept	-5.880	0.000	
Gender	0.855	0.035	2.352
Age	0.438	0.044	1.550
Marital status	1.782	0.000	5.940
Blood type	-0.235	0.240	0.790
Job	-0.069	0.324	0.933
Religion	0.003	0.993	1.003
Waist circumference	-0.641	0.160	0.527
Blood pressure	0.628	0.048	1.874
BMI	0.746	0.067	2.108
HEI-EPIC <27.60	-0.416	0.279	0.660
HEI-EPIC 27.61-30.4	0.850	0.258	2.339
HEI-EPIC >30.5	0	-	-

b. Variabel Dietary Inflammatory Index (DII)

Distribusi dari subjek penelitian dapat dilihat dari tabel 1. Dengan hasil sebagai berikut:

Table 1. Characteristic of the study subjects

	Metabolic Syndrome	Non-Metabolic Syndrome
DII Classification		
Abnormal	87	53
Normal	103	131
Sex		
Woman	107	106
Man	83	78
Marital Status		
Single	13	86
Married	173	95
Divorced	4	3
Blood Pressure		
Hypertension	135	4
Non-Hypertension	55	180
Diabetes Mellitus		
Diabetes Mellitus	183	111
Non-Diabetes Mellitus	7	73
Obesity		
Obesity	15	0
Non-obesity	175	184
Mets		
Mets	102	6
Non-Mets	88	178

Table 2. Total Calories Intake

Foods	Linier regression coeff.	Significant value
(Constant)	565.82	.000
Rice (x/week)	15.948	.006
Meat(x/week)	28.884	.002
Chicken (x/week)	27.776	.001
Tofu Tempe (x/week)	-12.876	.015
Pempek (fishcake) (pc/week)	-1.107	.875
<i>Gorengan</i> (fried snacks) (pc/week)	25.817	.001
<i>Tekwan/Model</i> (bowl/week)	-12.228	.518
<i>Srikaya</i> (pc/week)	24.889	.100
<i>Martabak Telur</i> (pc/week)	18.741	.371
Vegetable and fruit (x/week)	-.468	.895
Sweet tea (x/week)	63.477	.000
Coffee	31.451	.015
Milk (x/week)	8.024	.233

Table 3. Mean Arterial Presssure

Foods	Linier regression coeff.	Significant value
(Constant)	105.11	.000
Rice (x/mgu)	-.098	.554
Meat (x/mgu)	.161	.545
Chicken (x/mgu)	-.031	.901
Tofu Tempe (x/mgu)	.280	.067
Pempek (bh/mgu)	.226	.265
<i>Gorengan</i> (bh/mgu)	.184	.404
<i>Tekwan/Model</i> (/mgu)	.113	.836
<i>Srikaya</i> (bh/mgu)	1.869	.000
<i>Martabak Telur</i> (bh/mgu)	-.111	.855
Vegetable and fruit (x/mgu)	-.084	.409
Sweet tea (x/mgu)	-.713	.080
Coffee (x/mgu)	.230	.533

Milk (x/mgu)	-.284	.143
--------------	-------	------

Table 4. Waist Circumference

Foods	Linier regression coeff.	Significant value
(Constant)	75.275	.000
Rice (x/mgu)	-.257	.128
Meat (x/mgu)	.263	.331
Chicken (x/mgu)	-.075	.765
Tofu Tempe (x/mgu)	.005	.975
Pempek (bh/mgu)	.140	.498
Gorengan (bh/mgu)	.163	.468
Tekwan/Model (/mgu)	.314	.572
Srikaya (bh/mgu)	.896	.043
Martabak Telur (bh/mgu)	-.258	.674
Vegetable and fruit (x/mgu)	.206	.047
Sweet tea (x/mgu)	.918	.027
Coffee (x/mgu)	1.745	.000
Milk (x/mgu)	.195	.322

Table 5. BMI

Foods	Linier regression coeff.	Significant value
(Constant)	21.303	.000
Rice (x/mgu)	-.146	.220
Meat (x/mgu)	.186	.328
Chicken (x/mgu)	.222	.210
Tofu Tempe (x/mgu)	.025	.821
Pempek (bh/mgu)	-.033	.821
Gorengan (bh/mgu)	.055	.731
Tekwan/Model (/mgu)	-.059	.880
Srikaya (bh/mgu)	.182	.561
Martabak Telur (bh/mgu)	.449	.300
Vegetable and fruit (x/mgu)	.075	.307
Sweet tea (x/mgu)	-.021	.942
Coffee (x/mgu)	.150	.571
Milk (x/mgu)	.229	.101

Berdasarkan penelitian sebelumnya, DII berhubungan secara signifikan dengan nilai total asupan kalori harian. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan data pasien total asupan kalori harian sebagai representasi DII. Berdasarkan tabel chi square antara DII dan hipertensi, rasio ganjil menunjukkan kepada kita bahwa DII berhubungan secara signifikan dengan hipertensi. Data ini sejalan dengan patofisiologi hipertensi. Pada pembuluh darah hipertensi terdapat kondisi vasokonstriksi. Pada proses ini diameter lumen lebih kecil dari normal. Menurut faktor imunologi, stres oksidatif seperti dari ROS dihasilkan dari proses inflamasi endotel. Peradangan bisa disebabkan oleh LDL yang berasal dari makanan DII tinggi. LDL merupakan partikel aneh dalam tubuh kita sehingga sitokin dan sistem imun non spesifik mengejar molekul LDL untuk memecahnya.

Berdasarkan tabel chi square antara DII dan diabetes melitus, odd ratio menunjukkan bahwa DII berhubungan secara signifikan dengan diabetes melitus. Data ini sejalan dengan patofisiologi diabetes melitus. Makanan DII tinggi mengandung kalori tinggi. Kalori tersebut merupakan hasil dari katabolisme zat makanan, seperti karbohidrat. Semakin banyak karbohidrat yang dikandung oleh pangan maka semakin tinggi DII yang dimiliki pangan tersebut. Jika zat karbohidrat yang beredar di pembuluh darah kita lebih tinggi, maka terjadilah keadaan hiper koagulasi. Kondisi ini dapat menyebabkan sirkulasi darah menjadi lambat sehingga perfusi perifer untuk oksigen dan zat metabolisme tidak optimal. Penderita bisa jadi lesu, haus, lapar dan malas. Para pasien yang kelaparan sangat ingin makan dengan porsi yang lebih banyak dari biasanya, sebagaimana kita ketahui kondisi polifagia itu.

DII dapat meningkatkan kejadian hipertensi dan diabetes melitus secara bersamaan sehingga terjadi sindroma metabolik. Faktor inflamasi dari bahan pangan DII dapat membuat sirkulasi sistemik semakin tidak adekuat. Aliran sirkulasi darah yang lambat mengakibatkan keadaan hiper koagulasi. Semakin banyaknya gesekan antara partikel glukosa darah dengan pembuluh darah bagian dalam menyebabkan terjadinya cedera endotel. Sebagai tanggapan, zat hemostatik seperti fibrin dan trombine diproduksi oleh kondisi ini untuk menyembuhkan luka. Namun, proses penyembuhan tidak selalu seperti perbaikan fisiologis. Zat inflamasi seperti LDL dan ROS dari makanan DII tinggi dapat diikat oleh zat homeostatis sehingga disatukan sebagai komponen vaskuler dengan diameter lumen yang lebih kecil. Kondisi yang menyebabkan lumen menjadi lebih kecil dari lumen normal dianalogikan dengan hukum fluida dinamis Bernoulli. Energi kinetik fluida dan tekanan hidrostatis selalu konstan. Energi kinetik fluida berasal dari aliran darah. Tekanan hidrostatik adalah konsentrasi darah. Sehingga jika aliran darah menjadi lambat karena tingginya kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus maka tekanan darah akan meningkat seperti pada penderita hipertensi.

Hubungan lingkar pinggang dan DII sama pentingnya dengan teori adipositas abdominal. Struktur perut manusia terdiri dari jaringan ikat yang kendor sehingga lemak dapat mengendap. Letak perut juga berada di dekat saluran pencernaan sehingga lemak yang diserap dari makanan DII bisa langsung dikembalikan setelah melewati pencernaan dalam tubuh kita melalui vaskularisasi antara usus dan organ dinding perut.

Untuk menurunkan kejadian sindroma metabolik, hipertensi, diabetes mellitus dengan DII dipilih makanan yang diprioritaskan untuk tidak dimakan berdasarkan analisis regresi linier antara masing-masing nilai kalori makanan dengan jumlah asupan kalori dan faktor risiko sindroma metabolik. Faktor sindroma metabolik adalah kadar glukosa darah, indeks massa tubuh dan lingkar pinggang. Teh manis menyumbang total asupan kalori harian tertinggi sama dengan data fatsecret.co.id yang menunjukkan bahwa komponen teh manis adalah 100% karbohidrat. Srikaya yang memiliki koefisien regresi linier tertinggi direkomendasikan untuk dipopulerkan sebagai makanan berisiko tinggi bagi penderita diabetes melitus dan hipertensi. Fakta ini disesuaikan dengan data dari makanan. rahasia / indonesia yang menyatakan bahwa karbohidrat dalam srikaya adalah 77%. Srikaya juga memiliki 16% lemak tanpa serat sehingga katabolisme srikaya dalam tubuh sulit dilakukan selama kadar glukosa darah dan adipositas meningkat. Martabak telur sebagai penyumbang rata-rata indeks massa tubuh tertinggi pada populasi penelitian ini memiliki komponen 41% karbohidrat dan 38% lemak.

Karena ini adalah studi cross-sectional pada pasien dari pusat kesehatan masyarakat dalam wilayah tertentu, maka prediksi kejadian sindrom metabolik yang sebenarnya menurut indeks inflamasi makanan (DII) terbatas. Disarankan untuk melakukan penelitian selanjutnya untuk mengkonfirmasi temuan ini. Selanjutnya data hasil laboratorium dikumpulkan dengan rekam medis dan kami tidak menganalisis kriteria lengkap untuk mendiagnosis sindroma metabolik seperti lipid total. Selain itu, analisis tersebut tidak memasukkan informasi tentang aspek pengeluaran yang berbeda dari pembakaran kalori. Faktor hormon leptin bisa dimasukkan untuk mengetahui penyebab kurangnya aktivitas dalam menghasilkan kalori pengeluaran tinggi. Analisis lebih lanjut dari faktor-faktor tersebut dapat mengungkapkan indikator lebih lanjut dari risiko sindrom metabolik dan kondisi kesehatan lainnya.

Disisi lain, ini adalah pertama kalinya hubungan antara HEI-EPIC dan glukosa darah puasa dinilai pada masyarakat di Palembang. Hasil penelitian menunjukkan 48,0% subjek memiliki HEI di bawah rata-rata dan 52,0% subjek memiliki HEI di atas rata-rata. Sebagian besar subjek mendapatkan nilai rendah pada kelompok buah dan sayur.

Konsisten dengan hasil ini, beberapa penelitian sebelumnya telah mendokumentasikan hubungan antara skor HEI yang lebih tinggi dan kontrol glukosa yang lebih baik. Rashidipour-

Fard et. Al. melakukan penelitian pada individu lansia Iran pada tahun 2017 dan hasilnya terdapat hubungan terbalik yang signifikan antara skor HEI dan penilaian model homeostasis terhadap resistensi insulin [HOMA-IR, $\beta = -0.238$ (-0.426, -0.048)], glukosa darah puasa [$\beta = -0.194$ (-0.383, -0.004)], dan protein C-reaktif sensitivitas tinggi [hs-CRP, $\beta = -0.196$, (-0.386, -0.005)]. Beban glikemik yang lebih rendah dari pola diet sehat karena kandungan buah dan sayuran yang tinggi dapat mengubah fungsi sel β dan menurunkan kadar glukosa darah serum. Chiuve, et. Al. studi juga memiliki hasil yang serupa. HEI-2005 secara signifikan berkait dengan risiko penyakit kronis utama, termasuk penyakit kardiovaskular total, penyakit jantung koroner (PJK), stroke, diabetes, dan kanker total, baik pada wanita maupun pria. AHEI-2010 dikaitkan berbanding terbalik dengan risiko penyakit kronis utama pada wanita dan pria dalam model penyesuaian usia dan multivariat (P -trend <0,001 untuk keduanya). AHEI-2010 berbanding terbalik dengan risiko diabetes. Skor yang lebih tinggi pada indeks diet alternatif, AHEI-2010, dikaitkan dengan risiko penyakit kronis 19% lebih rendah, risiko penyakit jantung koroner 31% lebih rendah, dan risiko diabetes 33% lebih rendah.

Studi EPIC-InterAct menunjukkan bahwa asupan tinggi serat total dibandingkan dengan asupan rendah dikaitkan dengan risiko 18% lebih rendah dari kejadian diabetes tipe 2 ketika disesuaikan dengan gaya hidup dan faktor makanan (HRQ4 vs Q1 0,82; 95% CI 0,69, 0,97 ; p untuk trend = 0,02). Saat mengevaluasi sumber serat, asupan serat sereal (HR 0,81; 95% CI 0,70, 0,93; p untuk trend <0,01) dan serat nabati (HR 0,84; 95% CI 0,74, 0,96; p untuk trend <0,01) berhubungan terbalik. dengan risiko diabetes, tetapi serat buah (HR 0,98; 95% CI 0,89, 1,08; p untuk tren = 0,74) tidak berkait dengan risiko diabetes. Telah disarankan bahwa efek menguntungkan dari serat sereal yang diamati dalam banyak penelitian dapat dijelaskan oleh nutrisi lain yang dicerna bersama dengan serat, misalnya magnesium dan vitamin seperti B1, C dan E. Indeks glikemik rendah dari diet tinggi serat total atau sereal dapat menyebabkan puncak glukosa postprandial yang lebih rendah, yang menyebabkan penurunan kebutuhan insulin dan melindungi pankreas dari kelelahan. Selain itu, serat makanan, serat sereal, dan biji-bijian telah dikaitkan dengan konsentrasi penanda inflamasi yang lebih rendah, asam urat serum dan γ -glutamyltransferase, marker yang telah dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes dan konsentrasi adiponektin yang lebih tinggi, sitokin yang disekreasi adiposit. yang meningkatkan sensitivitas insulin dan dapat mengurangi risiko diabetes.

VII. ANGGARAN BIAYA

A. BAHAN DAN PERALATAN

No	Aktivitas/bahan/Peralatan	Spesifikasi	Kuantitas	Jumlah (Rp)
1	Kertas HVS	SD A4 80 gr	2 Rim	100000
2	Printer Ink	Canon bublejet	1 buah	120000
3	Ballpoint	Snowman /gell	1 kotak	15000
4	Fotocopy proposal	80 gr	10 buah	90000
5	Jilid	Biasa	15 Eks	75000
6	Buku Status Responden	Medical Record	105 buah	420000
7	Pemeriksaan TyG Index	Trigliserid + glukosa puasa	105orang	5355000
8	Pemeriksaan Status Konversi	TTGO	105 orang 2kali	13650000
9	Pemeriksaan Profil Lipid	Kolesterol total + LDL+ HDL	105orang	15225000
10	Pengumpulan Data DII dan HEI	Wawancara	105 orang 3kali	3150000
Total I				38.200.000

B. PERJALANAN

No	Aktivitas/bahan-bahan	Spesifikasi	Kuantitas	Jumlah (Rp)
1	Transportasi dan konsumsi Lokal	Dinkes Kota dan Kesbangpol Kota	1 hari	100000
2	Transportasi dan konsumsi Lokal	Puskesmas	36 Puskesmas	2700000
Total II				2.800.000

C. PENGOLAHAN DATA, LAPORAN, PUBLIKASI

No	Aktivitas/bahan-bahan	Spesifikasi	Kuantitas	Jumlah (Rp)
1	Publikasi Jurnal	Internasional	Biaya submit dan publish	6000000
		Nasional terakreditasi	Biaya submit dan publish	-
2	Penulisan Buku Ajar	ber ISBN	Percetakan	1000000
Total III				7,000,000
Total I, II, III		48,000,000		
<i>Terbilang: Empat Puluh Delapan Juta Rupiah</i>				

VIII. JADWAL

No	Uraian Kegiatan	Bulan Pelaksanaan										Percentase Bobot (%)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	Persiapan											
	Mengadakan pertemuan awal antara ketua dan anggota tim.	■										
	Menetapkan rencana jadwal kerja, menetapkan pembagian kerja di antara tim peneliti.											
	Mengajukan kaji etik dan perizinan.		■	■								
	Menyusun format-format pengumpulan data.			■	■							
2	Pengorganisasian dan pelaksanaan di lapangan/lab											
	Pengujian penelitian (untuk tujuan mempersiapkannya)				■	■						
	Mempersiapkan dan menyediakan bahan dan peralatan penelitian, pengumpulan data.			■	■							
	Melakukan pemantauan atau pengumpulan data				■	■						
	Menyusun dan mengisi format tabulasi					■	■		■			
	Menganalisis data secara keseluruhan						■	■				
	Menyimpulkan hasil analisis, membuat tafsiran dan Kesimpulan hasil serta membahasnya						■	■				
3	Penyusunan laporan hasil penelitian									■	■	
	Menyusun konsep laporan									■	■	
	Melakukan diskusi antar anggota tim atas konsep laporan dan konsultasi dengan rekan senior seprofesi (peer group)									■	■	
4	Penggandaan dan pengiriman laporan hasil penelitian											
	Menggandakan laporan ; dan									■	■	
	Mengirimkan laporan									■	■	
5	Artikel Ilmiah											
	Menyusun naskah artikel ilmiah,									■	■	
	Publikasi									■	■	

VIII. DAFTAR PUSTAKA

- Buysschaert, M. *et al.* (2015) ‘Prediabetes and associated disorders’, *Endocrine*. Springer, 48(2), pp. 371–393.
- Buysschaert, M. and Bergman, M. (2011) ‘Definition of prediabetes’, *Medical Clinics*. Elsevier, 95(2), pp. 289–297.
- Camhi, S. M. *et al.* (2015) ‘Healthy eating index and metabolically healthy obesity in US adolescents and adults’, *Preventive medicine*. Elsevier, 77, pp. 23–27.
- Corley, J. *et al.* (2019) ‘Associations between Dietary Inflammatory Index Scores and Inflammatory Biomarkers among Older Adults in the Lothian Birth Cohort 1936 Study’, *The journal of nutrition, health & aging*. Springer, 23(7), pp. 628–636.
- Deng, F. E. *et al.* (2017) ‘Association between diet-related inflammation, all-cause, all-cancer, and cardiovascular disease mortality, with special focus on prediabetics: findings from NHANES III’, *European journal of nutrition*. Springer, 56(3), pp. 1085–1093.
- Hébert, J. R. *et al.* (2019) ‘Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)—Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions’, *Advances in Nutrition*. Oxford University Press, 10(2), pp. 185–195.
- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, Eighth Edition 2017. International Diabetes Federation, 2017.
- Kanauchi, M., Shibata, M. and Iwamura, M. (2019) ‘A novel dietary inflammatory index reflecting for inflammatory ageing’, *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier, 47, pp. 44–46.
- Krebs-Smith, S. M. *et al.* (2018) ‘Update of the healthy eating index: HEI-2015’, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. Elsevier, 118(9), pp. 1591–1602.
- Liberty, Iche Andriyani and Nasrin Kondim. (2017). Asses prediabetes risk as a golden area for prevention diabetes. *Asian J Pharm Clin Res*, 10; 6, 1-5.
- Liberty, Iche Andriyani., Aziz., Suryani, Puji Rizki, et al. Non-Invasive Diagnostic Prototype for Prediction Conversion In Prediabetes Population. Unplublish Article
- Maschirow, L. *et al.* (2015) ‘Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes—Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening’, *Clinical biochemistry*. Elsevier, 48(9), pp. 581–585.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. and Katz, P. (2018) ‘Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome’, *Canadian journal of diabetes*. Elsevier, 42, pp. S10–S15.
- Services, U. S. D. of H. and H. (2017) *Dietary guidelines for Americans 2015-2020*. Skyhorse Publishing Inc.
- Steck, S. *et al.* (2014) ‘The Dietary Inflammatory Index: A New Tool for Assessing Diet Quality Based on Inflammatory Potential’, *The Digest*, 49, pp. 1–9.

Turner-McGrievy, G. M. *et al.* (2019) ‘Impact of a 12-month Inflammation Management Intervention on the Dietary Inflammatory Index, inflammation, and lipids’, *Clinical nutrition ESPEN*. Elsevier, 30, pp. 42–51.

U.S. Departement of Agriculture (1995) *The Healthy Eating Index*. Washington D.C.: Center for Nutrition and Promotion.

Vahid, F. *et al.* (2016) ‘Association between Dietary Inflammatory Index (DII) and risk of prediabetes: a case-control study’, *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. NRC Research Press, 42(4), pp. 399–404.

World Health Organization. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Geneva, Switzerland, World Health Organization.

Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. *Textbook of Diabetes*. 5th ed. New Delhi: JohnWiley & Sons, 2017.

Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, *et. al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.

Shridhar G, Rajendra N, Murigendra H, Shridevi P, Prasad M, Mujeeb MA, *et. al.* Modern Diet and its Impact on Human Health. *J Nutr Food Sci* 2015; 5:430.

Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, *et. al.* Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118(9):1591-1602.

Huffman FG, De La Cera M, Vaccaro JA, Zarini GG, Exebio J, Gundupalli D, *et. al.* Healthy Eating Index and Alternate Healthy Eating Index among Haitian Americans and African Americans with and without Type 2 Diabetes. *J Nutr Metab* 2011; 2011: 398324.

Food and Nutrition Service US Department of Agriculture. *Healthy Eating Index (HEI)*. <https://www.fns.usda.gov/resource/healthy-eating-index-hei>. 2019.

Täger M, Peltner J, Thiele S, Kiel. Evaluation of diet quality by means of the Healthy Eating Index and its modified variants. *Ernaehrungs Umschau* 2015; 63(05): 110–118.

World Health Organization. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363: 157–63.

Rashidipour-Fard N, Karimi M, Saraf-Bank S, Baghaei MH, Haghightadoost F, Azadbakht L. Healthy eating index and cardiovascular risk factors among Iranian elderly individuals. *ARYA Atheroscler*. 2017 Mar; 13(2): 56–65.

Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang M, Stampfer MJ, Willett WC. Alternative Dietary Indices Both Strongly Predict Risk of Chronic Disease. *The Journal of Nutrition*. 2012; 142(6): 1009–1018.

InterAct Consortium. Dietary fiber and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2015 Jul;58(7):1394-1408.

Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. *Textbook of Diabetes*. 5th ed. New Delhi: John Wiley & Sons, 2017.

Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.

Shridhar G, Rajendra N, Murigendra H, Shridevi P, Prasad M, Mujeeb MA, et al. Modern Diet and its Impact on Human Health. *J Nutr Food Sci* 2015; 5:430.

Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118(9):1591-1602.

Food and Nutrition Service US Department of Agriculture. *Healthy Eating Index (HEI)*. <https://www.fns.usda.gov/resource/healthy-eating-index-hei>. 2019.

Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Hebert, J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2013, 17, 1689–1696. [CrossRef] [PubMed]

Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Ma, Y.; Ockene, I.S.; Tabung, F.; Hébert, J.R. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr*. 2014, 17, 1825–1833. [CrossRef] [PubMed]

Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Rietzschel, E.R.; De Buyzere, M.L.; Langlois, M.; Debruyne, E.; Marcos, A.; Huybrechts, I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br. J. Nutr.* 2015, 113, 665–671. [CrossRef] [PubMed]

Tabung, F.K.; Steck, S.E.; Zhang, J.; Ma, Y.; Liese, A.D.; Agalliu, I.; Hingle, M.; Hou, L.; Hurley, T.G.; Jiao, L.; et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann. Epidemiol.* 2015, 25, 398–405. [CrossRef] [PubMed]

Na, W.; Kim, M.; Sohn, C. Dietary inflammatory index and its relationship with high-sensitivity C-reactive protein in Korean: Data from the health examinee cohort. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018, 62, 83–88. [CrossRef] [PubMed]

Neufcourt, L.; Assmann, K.E.; Fezeu, L.K.; Touvier, M.; Graffouillère, L.; Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Wirth, M.D.; Hercberg, S.; Galan, P.; et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: Findings from the SU.VI.MAX study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015, 25, 988–996. [CrossRef] [PubMed]

Pimenta, A.M.; Toledo, E.; Rodriguez-Diez, M.C.; Gea, A.; Lopez-Iracheta, R.; Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Martínez-Gonzalez, M.A. Dietary indexes, food patterns and incidence of

metabolic syndrome in a Mediterranean cohort: The SUN project. *Clin. Nutr.* 2015, 34, 508–514. [CrossRef] [PubMed]

Sokol, A.; Wirth, M.D.; Manczuk, M.; Shivappa, N.; Zatonska, K.; Hurley, T.G.; Hébert, J.R. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. *Nutr. Res.* 2016, 36, 1298–1303. [CrossRef] [PubMed]

Wirth, M.D.; Burch, J.; Shivappa, N.; Violanti, J.M.; Burchfiel, C.M.; Fekedulegn, D.; Andrew, M.E.; Hartley, T.A.; Miller, D.B.; Mnatsakanova, A.; et al. Association of a Dietary Inflammatory Index with Inflammatory Indices and the Metabolic Syndrome among Police Officers. *J. Occup. Environ. Med.* 2014, 56, 986–989. [CrossRef] [PubMed]

Alkerwia, A.; Shivappab, N.; Crichtona, G.; Hébert, J.R. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study population. *Nutr. Res.* 2014, 34, 1058–1065. [CrossRef] [PubMed]

Naja, F.; Shivappa, N.; Nasreddine, L.; Kharroubi, S.; Itani, L.; Hwalla, N.; Sibai, A.M.; Hebert, J.R. Role of inflammation in the association between the western dietary pattern and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017, 68, 997–1004. [CrossRef] [PubMed]

Ruiz-Canela, M.; Zazpe, I.; Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Sánchez-Tainta, A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Fitó, M.; Lamuela-Raventós, R.M.; Rekondo, J.; et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial. *Br. J. Nutr.* 2015, 113, 984–995. [CrossRef] [PubMed]

Vissers, L.E.T.; Waller, M.; van der Schouw, Y.T.; Hébert, J.R.; Shivappa, N.; Schoenaker, D.A.J.M.; Mishra, G.D. A pro-inflammatory diet is associated with increased risk of developing hypertension among middle-aged women. *Nutr. Met. Cardiovasc. Dis.* 2017, 27, 564–570. [CrossRef] [PubMed]

The metabolic syndrome (MetS) and obesity are steadily increasing in the world and have become a major public health problem (Grundy et al., 2005).

Grundy SM, et al. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation.* 112 (17): 2735-2752.

Yosae S, Erfani MR, Bazrafshan MR, Entezami N, Alinavaz M, Akbari M, Soltani S, Djafarian K. Association between Diet Quality and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Food Security (JNFS)*, 2017; 2 (3): 213-220.

Herningtyas, Elizabeth Henny & Ng, Tian Sheng. (2019). Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health.* 19. 1-12. 10.1186/s12889-019-6711-7.

Misra, A., & Bhardwaj, S. (2014). Obesity and the Metabolic Syndrome in Developing Countries: Focus on South Asians. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series, 133–140.[doi:10.1159/000354952](https://doi.org/10.1159/000354952)

Khan, S. I., Andrews, K. L., Jennings, G. L., Sampson, A. K., & Chin-dusting, J. P. F. (2019). Y Chromosome , Hypertension and Cardiovascular Disease : Is Inflammation the Answer ?

Okur, M. E., Karantas, I. D., & Siafaka, P. I. (2017). Diabetes mellitus: A review on pathophysiology, current status of oral medications and future perspectives. *Acta Pharmaceutica Sciencia*, 55(1), 61–82. <https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS.0555>

Foëx, P., & Sear, J. W. (2004). Hypertension: Pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 4(3), 71–75.<https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh020>

McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>

Almeida-De-Souza, J., Santos, R., Barros, R., Abreu, S., Moreira, C., Lopes, L., ... Moreira, P. (2018). Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 710–719. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0013-x>

Camargo-Ramos, C. M., Correa-Bautista, J. E., Correa-Rodríguez, M., & Ramírez-Vélez, R. (2017). Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk parameters in overweight and sedentary subjects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph14101104>

Cantoral, A., Téllez-Rojo, M. M., Ettinger, A. S., Hu, H., Hernández-Ávila, M., & Peterson, K. (2016). Early introduction and cumulative consumption of sugar-sweetened beverages during the pre-school period and risk of obesity at 8-14 years of age. *Pediatric Obesity*, 11(1), 68–74. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12023>

Kim, H. Y., Lee, J., & Kim, J. (2018). Association between dietary inflammatory index and metabolic syndrome in the general Korean population. *Nutrients*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nu10050648>

Ma, Y., He, F. J., & MacGregor, G. A. (2015). High Salt Intake. *Hypertension*, 66(4), 843–849. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05948>

Neufcourt, L., Assmann, K. E., Fezeu, L. K., Touvier, M., Graffouillère, L., Shivappa, N., ... Kesse-Guyot, E. (2015). Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: Findings from the SU.VI.MAX study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(11), 988–996. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.09.002>