

HKI 4

by Iche Liberty

Submission date: 22-Apr-2021 12:11PM (UTC+0700)

Submission ID: 1566347807

File name: DisertasilcheALiberty.pdf (13.37M)

Word count: 92452

Character count: 541179



UNIVERSITAS INDONESIA

**TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX MERUPAKAN PREDIKTOR MARKER
DIAGNOSTIK KONVERSI PREDIABETES YANG AKURAT
PADA WANITA URBAN USIA REPRODUKTIF**

DISERTASI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor
dalam Ilmu Epidemiologi pada Universitas Indonesia di bawah Pimpinan
Rektor Universitas Indonesia Prof. Dr.Ir. Muhammad Anis M.Met
Untuk Dipertahankan Dihadapan Senat Akademik Universitas Indonesia
Pada hari Senin, 2 Juli 2018, Pukul 10.00 WIB**

**ICHE ANDRIYANI LIBERTY
NPM. 1606858415**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI DOKTOR EPIDEMIOLOGI
UNIVERSITAS INDONESIA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh :

Nama : Iche Andriyani Liberty

NPM : 1606858415

Program Studi : Doktor Epidemiologi

Judul Disertasi: Triglyceride Glucose Index Merupakan Prediktor Marker Diagnostik
Konversi Prediabetes Yang Akurat Pada Wanita Urban Usia Reproduksi

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Promotor : Prof. Dr. dr. Nasrin Kodim, MPH

Kopromotor : Prof. Dr. dra. Ratu Ayu Dewi Sartika, Apt, MSc

: Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, Sp.PD-KEMD

Tim Penguji : Prof. Dr. drg. Indang Trihandini, M.Kes (Ketua)

: Prof. Dr. dr. R.M. Suryadi Tjekyan,

DTM&H, MPH

(Anggota)

: Dr. dr. H.M Zulkarnain, M.Med.Sc.PKK

(Anggota)

: Dr. Masdalina Pane, SKM, M.Kes

(Anggota)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 2 Juli 2018

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'aalamiin, rasa syukur kehadiran Allah *Subhanahu Wata'ala* karena disertasi ini dapat saya selesaikan. Dengan penuh rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya, saya sampaikan ucapan terima kasih yang tidak terhingga:

1. Kepada Kementrian Keuangan (Lembaga Pengelola Dana Pendidikan) dan Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah memberikan *Doctoral Scholarship* pada Program BUDI-DN tahun 2016. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga saya mampu menyelesaikan Program Doktor ini.
2. Kepada Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaiff, MSCE selaku Rektor Universitas Sriwijaya, dr.Syarif Husin selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD selaku Wakil Dekan I, Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh. M.Biomed. selaku Wakil Dekan II, dan Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked. selaku Wakil Dekan III, serta Prof. Dr.dr.R.M.Suryadi Tjekyan, DTM&H., MPH selaku Ketua Departemen IKM-IKK FK Universitas Sriwijaya yang telah memberikan dukungan untuk saya menempuh pendidikan pada Program Doktor Epidemiologi.
3. Kepada Pembimbing Akademik dan Promotor saya, Prof. Dr.dr. Nasrin Kodim, MPH yang telah mendidik, membimbing, dan memotivasi sejak awal saya menjadi mahasiswa program doktor, penulisan proposal hingga selesainya disertasi ini. Beliau sangat sabar dan telah meluangkan banyak waktu dan tenaga untuk membimbing dan memberikan arahan kepada saya agar saya dapat memahami dan mampu menerapkan prinsip epidemiologi dalam memberikan sumbangsih untuk masyarakat.
4. Kepada Prof. Dr.dra. Ratu Ayu Dewi Sartika, Apt., MSc, yang telah berkenan menjadi Kopromotor yang sangat perhatian kepada saya. Beliau mendidik, membimbing, memotivasi, dan memberikan banyak masukan serta arahan terkait penulisan disertasi ini. Tiada kata yang dapat saya sampaikan kecuali ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya.

5. Kepada Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, Sp-PD-KEMD selaku Kopromotor yang selalu sabar dan memberikan masukan substansi tentang Diabetes Mellitus, serta memfasilitasi dan membantu saya mulai proposal sampai selesainya disertasi. Terima kasih yang setinggi-tingginya atas saran berharga dalam membangun disertasi ini.
6. Kepada Prof. Dr.drg. Indang Trihandini, M.Kes sebagai Ketua Tim Penguji, yang telah mendampingi dalam setiap proses pelaksanaan ujian, serta banyak memberikan saran penting dalam analisis data, tidak hanya saran tetapi juga waktu dan materi yang banyak untuk dapat saya pelajari. Kepada Prof. Dr.dr.R.M.Suryadi Tjekyan, DTM&H., MPH selaku penguji yang juga banyak memberikan masukan, bimbingan, dan arahan sejak proposal, analisis data sampai disertasi. Kepada Dr.Masdalina Pane, SKM., M.Kes selaku penguji yang secara detail memberikan koreksi dalam proposal dan disertasi. Kepada Dr.dr.H.M.Zulkarnain, M.Med.Sc.PKK selaku penguji yang memberi masukan dan koreksi analisis untuk kesempurnaan disertasi.
7. Kepada Ibu dr. Agustin Kusumayati, MSc, PhD, Ibu Dr. dr. Sabarinah B Prasetyo, MSc, Ibu dr. Asri C Adisasmita, MPH, PhD selaku pimpinan Fakultas. Ibu drg. Nurhayati Adnan, MPH, MSc, ScD selaku Ketua Program Studi Doktor Epidemiologi dan Bapak Dr. dr. Tri Yunis Miko Wahyono, MSc selaku Kepala Departemen Epidemiologi, terimakasih atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan pada Program Doktor Epidemiologi.
8. Kepada guru-guru saya di Departemen Epidemiologi, Prof. Dr. dr. Sudarto Ronoatmodjo, MSc, Prof. Dr. dr. Bambang Sutrisna MHSc, Prof.Dr. dr. Ratna Djuwita, MPH, Prof. dr. Nuning M.Kiptiyah, MPH, Dr.PH, drg. Nurhayati Adnan, MPH, MSc, ScD, dr. Asri Adisasmita MPH, PhD, dr. Mondastri Korib Sudaryo, MS, DSc, Dr. dr. Tri Yunis Miko, MSc, dan dr. Sjahrizal Sjarief, MPH, PhD. Terima kasih atas ilmu yang diberikan.
9. Kepada Bapak dr. Siswanto, MHP, DTM selaku Kepala Badan Litbang Kesehatan Kemkes RI dan Dr.Dra.Woro Riyadina, M.Kes yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menggunakan data Kohort PTM Bogor.

10. Kepada Kedua orang tua dan keluarga saya, Papa (Romli, S.Sos., M.Si), Mama (Zuryati), adikku (Ivan Roymandes YS, ST), Tris H.Aryadi, Mukarramah, SKM, M.Epid, Leni Rusli, SKM., M.Epid, Bapak Dr.Nur Alam Fajar dan Ibu Esti Ananingsih, M.Kes, terima kasih atas doa, dukungan dan kesabarannya mendukung saya menyelesaikan studi.
11. Kepada Pariyana, SKM., M.Kes, Bapak Drs.Eddy Roflin, M.Sc, dr.Rudyanto Soedono, SpAn.KIC, dr.Theodorus, M.Med.Sc, Mbak Sri Hidayati, S.Si., M.Kes, Fanny Indriyani, SKM, Yuk Dewi Ciselia S.Si., M.Kes, Yuk Masitoh Meli, A.Md, Yuk Sri Mulyani,S.Kom, Yuk Marlia Dewi Batubara, S.Kom (Alm), Mbak Maya Kurniati, Grecy S.Pd, serta seluruh Staf Departemen IKM-IKK FK Universitas Sriwijaya, terimakasih atas bantuan dan dukungan materi dan non-materi yang telah diberikan dalam mendukung selesainya studi saya.
12. Mas Wiwid, Mbak Ros, Mas Ali yang senantiasa memberikan bantuan selama saya menempuh studi, Mbak Zola, teman-teman Epidemiologi dan IKM angkatan 2016, Adik- adik Program Magister Epidemiologi angkatan 2016. Terima kasih atas bantuan yang sudah diberikan.

Semoga Allah *Subhanahu Wata'ala* senantiasa melimpahkan rahmat dan berkahNya kepada kita semua, *Aamiin Ya Rabbal Alamiin*.

Depok, Juli 2018

Iche Andriyani Liberty

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Iche Andriyani Liberty
NPM : 1606858415
Program Studi : Doktoral Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas
Indonesia
Jenis Karya : Disertasi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Triglyceride Glucose Index Merupakan Prediktor Marker Diagnostik Konversi Prediabetes Yang Akurat Pada Wanita Urban Usia Reproduksi.

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pengkalan data (*database*), merawat dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : Juli 2018

Yang menyatakan

Iche Andriyani Liberty

DAFTAR ISI

COVER.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
SURAT PERNYATAAN TIDAK MELAKUKAN PLAGIAT.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH.....	xvi
ABSTRAK.....	xxii
ABSTRACT.....	xxiii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	7
1.3 Pertanyaan Penelitian	8
1.4 Tujuan Penelitian	8
1.4.1 Tujuan Umum	8
1.4.2 Tujuan Khusus	9
1.5 Manfaat Penelitian	9
1.6 Orisinalitas	10
2. TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Definisi Prediabetes	12
2.2 Epidemiologi Prediabetes	17
2.3 Konversi Progresivitas Prediabetes	20
2.4 Konversi Regresivitas Prediabetes	32
2.5 Covariabel Konversi prediabetes.....	33
2.6 Marker Surrogate Resistensi Insulin.....	32
2.7 TyG Index	41
	45
3. KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL, DAN HIPOTESIS	48
3.1 Kerangka Teori	48
3.2 Kerangka Konsep	49
3.3 Hipotesis Penelitian	49
3.4 Definisi Operasional	50
4. METODE PENELITIAN	56
4.1 Desain Penelitian	56
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	57
4.3 Populasi dan Sampel	57
4.4 Variabel Penelitian	59
4.5 Sumber Data Penelitian	59
4.6 Analisis Data	59

4.7 Pengumpulan Data	60
4.8 <i>Ethical Clearance</i>	61
5. HASIL PENELITIAN	62
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	62
5.2 Insiden Konversi Pada Subjek Penelitian	73
5.3 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT	74
5.4 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Konversi Pada Subjek Prediabetes	76
5.5 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Konversi Pada Subjek Normoglikemik	78
5.6 Hazard Ratio dan AR% TyG Index Pada Subjek Subjek Prediabetes ...	80
5.7 Hazard Ratio dan AR% TyG Index Pada Subjek Subjek Normoglikemik	90
5.8 Analisis Multi-State Survival Models.....	100
6. PEMBAHASAN	106
6.1 Kekuatan dan Keterbatasan Penelitian	108
6.2 Karakteristik Subjek Penelitian	95
6.3 Insiden Konversi Pada Subjek Penelitian	120
6.4 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT	122
6.5 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Konversi Pada Subjek Penelitian	123
6.6 Hazar Ratio TyG Index Pada Subjek Subjek Penelitian	131
6.7 Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariabet yang Dinamis.....	132
6.8 Dampak Potensial Skrining TyG Index Pada Komunitas	135
7. KESIMPULAN DAN SARAN	139
7.1 Kesimpulan	139
7.2 Saran	140
DAFTAR PUSTAKA	143
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sepuluh Peringkat Negara dengan Jumlah Orang dengan Prediabetes.....	18
Tabel 2.2	Perbedaan Faktor Risiko Dan Risiko Kardiovaskular Pada Pria dan Wanita Diabetes.....	33
Tabel 2.4	Karakteristik Biomarker untuk Pradiabetes, Diabetes, dan Komplikasinya	41
Tabel 3.1	Definisi Operasional Variabel Penelitian	50
Tabel 5.1	Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Usia.....	63
Tabel 5.2	Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Usia.....	64
Tabel 5.3	Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Tingkat Pendidikan Pekerjaan, dan Status Perkawinan.....	65
Tabel 5.4	Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Status Perkawinan.....	66
Tabel 5.5	Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi $\geq 4\text{kg}$, Metode Kontrasepsi, dan Usia Menarch.....	67
Tabel 5.6	Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi $\geq 4\text{kg}$, Metode Kontrasepsi, dan Usia Menarch.....	68
Tabel 5.7	Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus tipe 2.....	69
Tabel 5.8	Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus tipe 2.....	70
Tabel 5.9	Distribusi Aktivitas Fisik Responden dengan Status Prediabetes.....	71
Tabel 5.10	Distribusi Aktivitas Fisik Responden dengan Status Normoglikemik.....	72
Tabel 5.11	Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT.....	74
Tabel 5.12	Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi pada Subjek Prediabetes.....	76
Tabel 5.13	Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi pada Subjek Normoglikemik.....	78
Tabel 5.14	Asosiasi TyG Index dengan Konversi Regresivitas Normoglikemik Pada Subjek Prediabetes.....	80
Tabel 5.15	Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Prediabetes.....	80
Tabel 5.16	Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi.....	81
Tabel 5.17	Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	82
Tabel 5.18	Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Prediabetes.....	82
Tabel 5.19	Hasil Uji Interaksi	83
Tabel 5.2	Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Konversi Regresivitas Normoglikmeik Pada Subjek Prediabetes.....	83
Tabel 5.21	Asosiasi TyG Index dengan Tidak Terjadinya Konversi Pada Subjek Prediabetes.....	85
Tabel 5.22	Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Prediabetes.....	85

Tabel 5.23	Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi.....	86
Tabel 5.24	Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	87
Tabel 5.25	Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Prediabetes.....	87
Tabel 5.26	Hasil Uji Interaksi	88
Tabel 5.27	Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Konversi Regresivitas Normoglikemik Pada Subjek Prediabetes.....	88
Tabel 5.28	Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Prediabetes Pada Subjek Normoglikemik.....	90
Tabel 5.29	Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Normoglikemik.....	90
Tabel 5.30	Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi....	91
Tabel 5.31	Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	92
Tabel 5.32	Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Prediabetes Pada Subjek Normoglikemik.....	92
Tabel 5.33	Hasil Uji Interaksi.....	93
Tabel 5.34	Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Prediabetes Pada Subjek Normoglikemik.....	93
Tabel 5.35	Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik.....	95
Tabel 5.36	Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Normoglikemik.....	95
Tabel 5.37	Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi.....	96
Tabel 5.38	Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	97
Tabel 5.39	Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik.....	97
Tabel 5.40	Hasil Uji Interaksi	98
Tabel 5.41	Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik.....	98
Tabel 5.42	Distribusi Status Awal dan Status Akhir Subjek Penelitian.....	101
Tabel 5.43	Perubahan TyG index dan Variabel Kovariat yang Dinamis.....	102
Tabel 5.44	Model Awal Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat terhadap Status Akhir Prediabetes	103
Tabel 5.45	Model Akhir Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat terhadap Status Akhir Prediabetes	103
Tabel 5.46	Model Awal Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat terhadap Status Akhir Diabetes	104

Tabel 5.47	Model Akhir Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat terhadap Status Akhir Diabetes	105
Tabel 6.1	Efek Sekunder Utama dari Berbagai Jenis Kontrasepsi Hormonal	113
Tabel 6.2	Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT..	122
Tabel 6.3	Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi Subjek Prediabetes....	123
Tabel 6.4	Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi Subjek Normoglikemik.....	123

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Prevalensi Prediabetes yang Diadjusted dengan Usia (%).....	17
Gambar 2.2	Prevalensi MetS pada Prediabetes dan Normoglikemik.....	19
Gambar 2.3	Patofisiologi Gangguan Toleransi Glukosa yang Dimodifikasi.....	20
Gambar 2.4	Beta cell construct:Egregious Eleven	21
Gambar 2.5	Riwayat alamiah Diabetes Tipe 2	22
Gambar 2.6	Fase Peningkatan Resistensi Insulin Terhadap Progresivitas Diabetes Mellitus Tipe 2	23
Gambar 2.7	Mekanisme insulin pada normoglikemik.....	24
Gambar 2.8	Mekanisme insulin pada individu diabetes mellitus tipe 2.....	25
Gambar 2.9	Mekanisme yang terlibat dalam resistensi insulin di otot	26
Gambar 2.10	Mekanisme yang terlibat dalam resistensi insulin di hati.....	28
Gambar 2.11	Mekanisme sekresi insulin oleh sel β Pankreas.....	30
Gambar 2.12	Mekanisme yang Menghubungkan Reproduksi, Imunitas, dan Metabolisme dalam Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2.....	36
Gambar 2.13	Perubahan Metabolik Menghasilkan Akumulasi Trigliserida Hepatik Pada Resistensi Insulin.....	47
Gambar 3.1	Kerangka Teori Penelitian.....	48
Gambar 3.2	Kerangka Konsep Penelitian.....	49
Gambar 3.2	Kerangka Desain Penelitian.....	56
Gambar 5.1	Diagram Seleksi dan Jumlah Data.....	62
Gambar 5.2	Konversi Status pada Subjek Prediabetes Berdasarkan Usia.....	63
Gambar 5.3	Konversi Status pada Subjek Normoglikemik Berdasarkan Usia.....	64
Gambar 5.4	Insiden Konversi Subjek Prediabetes.....	73
Gambar 5.4	Insiden Konversi Subjek Normoglikemik.....	73
Gambar 5.6	Kurva ROC TyG Index pada Subjek Diabetes	74
Gambar 5.7	Kurva ROC TyG Index pada Subjek Prediabetes	75
Gambar 5.8	Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Regresivitas Prediabetes Menjadi Normoglikemik	76
Gambar 5.9	Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Progresivitas Prediabetes Menjadi Diabetes	77
Gambar 5.10	Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Progresivitas Normoglikemik Menjadi Diabetes	78
Gambar 5.11	Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Progresivitas Normoglikemik Menjadi Prediabetes	79
Gambar 6.1	Pengaruh Hiperglikemia Saat Hamil Terhadap Berat Badan Bayi.....	98
Gambar 6.2	Reverse J-Shaped Curves Untuk Usia Saat Menarche dan Prevalensi Gestasional Diabetes Mellitus.....	109
Gambar 6.3	Skema Transgenerasi pada Penyakit Kronis.....	112
Gambar 6.4	ROC Curve TyG Index dan HOMA-IR dalam Memprediksi Resistensi Insulin	117
Gambar 6.5	HOMA2-IR yang dibandingkan dengan <i>cut-off point</i> TyG Index Pada Populasi Umum, di Kota Maracaibo, Venezuela.....	122

Gambar 6.6	Model Skematik Perubahan Glukosa Hepatik dan Metabolisme Lipid.....	126
Gambar 6.7	Mekanisme Regresivitas Prediabetes yang Dipengaruhi Aktivitas Fisik dan Nutrisi.....	127
Gambar 6.8	Proses Kegiatan Posbindu PTM.....	136

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH (GLOSSARY)

A	ADA	: <i>American Diabetes Mellitus Association.</i>
	Adiponektin	: Adipokin yang disekresikan oleh adiposit yang tertekan pada obesitas, dapat meningkatkan sensitivitas insulin, serta memiliki efek antiinflamasi.
	Angiotensinogen	: Asam amino berupa globulin α_2 yang diproduksi terus-menerus oleh hati dan disekresikan ke dalam sirkulasi darah. Apoprotein yang terdapat dalam molekul lipoprotein seperti
	Apo-B	: VLDL, IDL dan LDL.
	Apo-A1	: Komponen protein utama dalam high-density lipoprotein.
	AUC	: Area Under the Curve (area di bawah kurva) , suatu kurva yang menggambarkan probabilitas dengan variabel sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai batas antara 0 hingga 1.
	Akt2	: Protein kinase yang menyebabkan inaktivasi glikogen sintase kinase-3.
	AS16	: Akt substrat yang berperan dalam regulasi translokasi GLUT4.
	ATF	: <i>Activating Transcription Factor 6.</i>
	ATGL	: <i>Adipose Triglyceride Lipase.</i>
	ATP	: Adenosina trifosfat (ATP) yang merupakan suatu nukleotida yang dalam biokimia dikenal sebagai "satuan molekular" pertukaran energi intraselular.
	ADP	: Adenosin difosfat yang merupakan produk dari reaksi defosforilasi hidrolisis ATP pada ATPase.
C	cM	: CentiMorgan.
	CHO	: Carbohydrate.
	Ca ²⁺	: Calcium Ions.
	CRP	: C-Reactive Protein, yakni suatu protein yang dihasilkan oleh hati, terutama saat terjadi infeksi atau inflamasi di dalam tubuh. <i>Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment.</i>
	CIGMA	: <i>Carbohydrate-responsive element-binding protein.</i>
	ChREBP	: <i>Acetyl Coenzyme A.</i>
	CoA	: <i>Carnitine Palmitoyltransferase.</i>
	CPT-1	: <i>Cardiovaskular Heart Disease.</i>
	CHD	:
D	DM	: Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik yang menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi glukosa darah (hiperglikemia).
	de novo lipogenesis	: Proses biokimia sintesa asam lemak dari subunit asetil-CoA yang dihasilkan dari sejumlah jalur yang berbeda dalam sel.
	DAG	: <i>Diacylglycerol.</i>

E	Evidence	: Bukti.
	Euglycemia	: Konsentrasi normal glukosa dalam darah.
	Esterifikasi	: Tahap konversi dari asam lemak bebas menjadi ester.
	ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i> .
	EBP	: <i>Enhancer-binding protein</i> .
F	FA	: <i>Fructosamine</i> .
	FBG	: <i>Fasting Blood Glucose</i> adalah konsentrasi glukosa darah puasa.
	FFA	: <i>Free Fatty Acid</i> .
	Fosfolirasi	: Penambahan gugus fosfat pada suatu protein atau molekul organik lain.
	FOXO1	: <i>Forkhead Box Protein O1</i> .
	FSIVGTT	: <i>The Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test</i> .
	ITT	: <i>Insulin Tolerance Test</i> .
G	GDM	: Gestational Diabetes Mellitus adalah diabetes yang terjadi karena konsentrasi gula yang tinggi diluar toleransi (intoleransi glukosa) pertama kali dialami oleh ibu pada saat kehamilan.
	GDPT/IFG	: Glukosa Darah Puasa Terganggu/ <i>Impaired Fasting Glucose</i> adalah pengukuran konsentrasi glukosa darah puasa dengan hasil 100-125 mg/dL yang didahului dengan melakukan puasa terlebih dahulu minimal 8 jam.
	GDS	: Glukosa Darah Sewaktu adalah pengukuran konsentrasi glukosa darah tanpa melakukan puasa terlebih dahulu.
	GDP	: Glukosa Darah Puasa adalah kadar glukosa darah yang diukur setelah melakukan puasa minimal 8 jam sebelum dilakukan pengambilan darah.
	GDPP	: Glukosa Darah Puasa Pembebanan adalah kadar glukosa darah 2 jam pasca pembebanan 75 g glukosa.
	Glikosuria	: Adalah kondisi adanya glukosa dalam urin.
	Glikogenolisis	: Proses pemecahan glikogen yang terdapat di hati dan otot untuk dirubah menjadi glukosa dalam memenuhi kebutuhan energi.
	Gluconeogenesis	: Proses pembentukan (sintesis) glukosa di dalam tubuh yang berasal dari sumber bukan karbohidrat.
	Genotipe	: Keadaan genetik suatu lokus maupun keseluruhan bahan genetik yang dibawa oleh kromosom (genom).
	GLUT4	: <i>Glucose Transporter Type 4</i> .
	GA	: <i>Glycated Albumin</i> .
	GPLDI	: <i>Glycosylphosphatidylinositol-Specific Phospholipase D1</i> .

H	HbA1c	: Hemoglobin A1c adalah persentase hemoglobin yang mengandung glukosa dalam darah dalam jangka 3-4 bulan.
	HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i> adalah kolesterol lipoprotein berkepadatan/ densitas tinggi.
	HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance</i> .
	HGP	: <i>Hepatic Glucose Production</i> .
	Hyperphagia	: Nafsu makan yang berlebihan.
	HSL	: <i>Hormone-Sensitive Lipase</i> .
I	IDF	: <i>International Diabetes Federation</i> .
	IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> adalah diabetes tipe 1 yang tergantung dengan pengobatan insulin eksogen.
	IMT/BMI	: Indeks Massa Tubuh/ <i>Body Mass Index</i> , adalah sebuah situasi yang berat badan melebihi dari normal yang dihitung berdasarkan indeks massa tubuh (IMT). IMT atau BMI merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa (>18 tahun) yang berkaitan dengan berat badan dengan klasifikasi (a). Kurus (>18,5), (b). Normal (18,5-23,0), (c). Overweight (25,1-27,0), dan (d). Obesitas (>27,0).
	Insiden	: Jumlah seluruh kasus baru pada suatu populasi pada jangka waktu tertentu.
	IKK β	: <i>Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase Subunit Beta</i> .
	IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i> .
	IMCL	: <i>Intramycocellular Lipid</i> , lipid yang tersimpan dalam sel otot.
	IR	: Insulin Reseptor.
	IL	: Interleukin.
J	JNK	: <i>Jun Amino-Terminal Kinase</i> .
K	Kemkes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
	K	: Kalium.
L	Lipolisis	: Proses pemecahan lemak yang tersimpan dalam sel-sel lemak yang melibatkan hidrolisis trigliserida.
	Lipogenesis	: Pembentukan asam lemak yang terjadi di dalam hati.
	Leptin	: Proteohormon yang diproduksi oleh sel lemak dan bekerja pada hipotalamus dengan cara menekan asupan makanan dan menstimulasi pemakaian energi.

LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i> adalah kolesterol lipoprotein berkepadatan/ densitas rendah.
LCFA-CoAs	: <i>Long Chain Fatty Acyl-CoA Ligase</i> .
L-GPC	: <i>L-Alpha Glycerylphosphorylcholine</i> .
Lp(a)	: Lipoprotein(a).
M	
mg/dL	: Milligrams/deciliter adalah satuan konsentrasi glukosa darah yang umum dipakai.
mmol/L	: Millimol/Liter adalah satuan konsentrasi glukosa darah yang umum dipakai oleh internasional.
MCP-1	: <i>Monocytes Chemoattractant Protein-1</i> .
MetS	: <i>Metabolic Syndrome</i> .
MBL	: <i>Mannose Binding Lectin</i> .
miRNA	: <i>microRNA</i> .
N	
NIDDM	: <i>Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> adalah diabetes mellitus tipe2 yang tidak tergantung dengan insulin eksogen.
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-Kappa b</i> .
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD) merupakan spektrum kelainan hati dengan gambaran khas berupa steatosis (perlemakan) makrovesikular yang muncul pada pasien yang tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang dianggap berbahaya bagi hati.
P	
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> .
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> adalah penyakit pada wanita yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan hormon.
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
Polydipsia	: Rasa haus yang berlebihan.
Polyfagia	: Rasa lapar yang berlebihan.
Polyuria	: Sering berkemih.
Progresif	: Perubahan kearah kemajuan.
Prevalensi	: Jumlah seluruh kejadian penyakit atau jumlah kasus (penderita lama dan baru) pada suatu populasi pada periode waktu tertentu.
PKC	: <i>Protein Kinase C</i> .
PI3 Kinase	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i> .
Postprandial	: Sesudah makan.
PKC ζ	: <i>Protein Kinase C Zeta Type</i> .
PP1	: <i>Protein Phosphatase 1</i> .
PNPLA3	: <i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i> juga dikenal sebagai adiponutrin (ADPN), acylglycerol O-acyltransferase atau calcium-independent phospholipase A2-

epsilon (iPLA2-epsilon) adalah enzim yang pada manusia dikodekan oleh gen PNPLA3.

PGC1a	:	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha.</i>
PAI-1	:	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1.</i>
PAD	:	<i>Peripheral Arterial Disease.</i>
PTM	:	Penyakit Tidak Menular
Q QUICKI	:	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.</i>
R Riskesdas	:	Riset Kesehatan Dasar adalah riset berbasis komunitas yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan RI di seluruh Indonesia.
Resistin	:	Protein kaya akan asam amino berjenis sisteina yang disekresi oleh adiposit.
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i> , yakni radikal bebas di dalam tubuh dapat menyebabkan oksidasi lipid, oksidasi protein, modifikasi basa DNA, dan modulasi ekspresi genetik.
RNS	:	<i>Reactive Nitrogen Species (RNS)</i> adalah salah satu radikal bebas alami yang terbentuk karena suatu peristiwa enzimatik dalam tubuh.
ROC	:	<i>Receiver Operating Characteristic (ROC)</i> kurva adalah cara yang berguna untuk menafsirkan sensitivitas dan spesifisitas tingkat dan untuk menentukan titik potong.
Rab-GTPase	:	<i>Protein dari superfamily small GTPases.</i>
T TB	:	Tinggi Badan
TD	:	Tekanan Darah
TGT/IGT	:	Toleransi Glukosa Terganggu/Impaired Glucose Tolerance adalah hasil pemeriksaan konsentrasi glukosa darah setelah TTGO dengan hasil 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa <100 mg/dl.
TTGO/OGTT	:	Test Toleransi Glukosa Oral/ <i>Oral Glucose Tolerance Test.</i>
TNF- α	:	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> , Sitokin yang banyak disekresi oleh makrofaga dan memiliki banyak peran metabolisme seperti proliferasi sel, differensiasi, apoptosis, metabolisme lipid, dan koagulasi.
THBS1	:	<i>Thrombospondin 1</i> , protein yang pada manusia dikodekan oleh gen THBS1.
U UPR	:	<i>Unfolded Protein Response.</i>

V	VLDL	:	<i>Very-Low-Density Lipoprotein</i> adalah kolesterol lipoprotein berkepadatan/ densitas sangat rendah
	VAI	:	<i>Visceral Adiposity Index</i>
X	XBPI	:	<i>X-Box Binding Protein 1.</i>
W	WC	:	<i>Waist Circumference</i> adalah ukuran obesitas sentral (abdomen) yang didapatkan dari pengukuran lingkaran pinggang dengan kategori laki-laki >90 cm dan wanita >80 cm.
	WHO	:	<i>World Health Organization.</i>
	WBCs	:	<i>White Blood Cells.</i>

ABSTRAK

Nama : Iche Andriyani Liberty
Program Studi : Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat
Judul Disertasi : *Triglyceride Glucose Index* Merupakan Prediktor Marker Diagnostik Konversi Prediabetes Yang Akurat Pada Wanita Urban Usia Reproduksi

Pertimbangan epidemiologis memberi bukti bahwa banyak wanita usia reproduktif menderita prediabetes atau diabetes, yang mengakibatkan lebih banyak kehamilan dengan ibu dan janin yang berisiko tinggi mengalami komplikasi. Penilaian resistensi insulin merupakan "*fundamental goal*" yang mempunyai nilai prevensi besar. *Triglyceride Glucose Index* (TyG Index) merupakan marker *surrogate* resistensi insulin yang dapat diaplikasikan pada komunitas sebagai metode skrining praktis dan efisien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insiden, nilai prediksi, ukuran dampak potensial, serta pengaruh perubahan TyG Index yang dinamis terhadap konversi status glukosa darah yang terjadi pada wanita urban usia reproduktif.

Desain penelitian ini adalah *Prevalence Longitudinal Study*, dimana semua kasus yang terjadi di awal penelitian diikutsertakan. Pemilihan desain studi ini tepat untuk mengetahui nilai prediksi TyG Index terhadap status konversi prediabetes yang diukur secara berulang dalam periode waktu tertentu pada 1.300 subjek normoglikemik dan 371 subjek prediabetes. Data dianalisis dengan deskriptif, *Receiver Operating Characteristic*, *Cox Regression* dan *Multi-State Survival Model*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah 5 tahun *follow up* pada subjek prediabetes, insiden konversi progresivitas diabetes sebesar 21%, 36,9% tidak konversi, dan 42% regresivitas menjadi normoglikemik. Sedangkan pada subjek normoglikemik, insiden progresivitas diabetes 2,4%, 21,6% progresivitas prediabetes, dan 76% tidak konversi. *Cut off point* TyG Index dalam memprediksi konversi pada subjek prediabetes dalam 5 tahun adalah $<4,51$ subjek regresivitas ke normoglikemik; 4,52 - 4,54 subjek tetap pada prediabetes; dan $>4,54$ subjek progresivitas menjadi diabetes. Sedangkan, pada subjek normoglikemik, *cut off point* TyG Index $\leq 4,43$ subjek tetap normoglikemik; 4,44 - 4,47 subjek progresivitas menjadi prediabetes; dan $>4,47$ subjek progresivitas menjadi diabetes. Hazard ratio TyG Index terhadap regresivitas normoglikemik adalah 0,242 (95% CI = 0,135 – 0,433) setelah *diadjusted* lingkar perut. Sedangkan hazard ratio TyG Index terhadap konversi progresivitas diabetes pada subjek normoglikemik adalah 2,169 (95% CI = 1,006 – 4,678) setelah *diadjusted* lingkar perut, HDL, dan sistolik. Ukuran dampak potensial (AR%) TyG Index pada subjek prediabetes adalah 80,67%, sedangkan pada subjek normoglikemik 70,17%. Analisis Multi-State Survival Model menunjukan peningkatan TyG index, kolesterol total, LDL, lingkar perut, dan diastolik yang dinamis berpengaruh positif terhadap konversi progresivitas menjadi diabetes.

Kata kunci : Konversi, Prediabetes, TyG Index

ABSTRACT

Name : Iche Andriyani Liberty
Program Study : Epidemiology, Faculty of Public Health
Title : Triglyceride Glucose Index is an Accurate Diagnostics Predictor Marker of Prediabetes Conversion In Urban Reproductive Women

Epidemiological considerations provide evidence that many women of reproductive age suffer from prediabetes or diabetes, which leads to more pregnancies with mothers and fetuses at high risk of complications. Assessment of insulin resistance is a fundamental goal that has a great value for prevention. Triglyceride Glucose Index (TyG Index) is a surrogate insulin resistance that can be applied to the community as a screening method to predict the conversion of blood glucose status practically and efficiently. This study aims to determine the incidence, prediction value, the attributable risk, and the effect of dynamic TyG Index changes on the status conversion that occurs in urban reproductive women.

The design of this study was Prevalence Longitudinal Study, in which all cases that occurred at the beginning of the study were included. The selection of the study design is appropriate to determine the predicted value of TyG Index against the status of prediabetes conversion measured repeatedly over a period of time in 1,300 normoglycemic subjects and 371 prediabetes subjects. Data were analyzed by descriptive, Receiver Operating Characteristic, Cox Regression and Multi-State Survival Model.

The results showed, after 5 years of follow-up on the prediabetes subject, the incidence of diabetes progression was 21%, 36.9% was not conversion, and 42% regressive to normoglycemic. Whereas in normoglycemic subjects, the incidence of diabetes progression 2.4%, prediabetes progression 21.6%, and 76% was not conversion. The cut off point of TyG Index in predicting the conversion in the prediabetes subject within 5 years was <4.51 subjects regressive to normoglycemic; $4.52-4.54$ subjects remain on prediabetes; and > 4.54 subjects was diabetes progression. Whereas, in the normoglycemic subject, the cut off point of TyG Index ≤ 4.43 remains normoglycemic; $4.44 - 4.47$ the subjects progression to prediabetes; and > 4.47 the subjects of progression to diabetes. The hazard ratio of TyG Index to normoglycemic regression is 0.242 (95% CI = 0.135 - 0.433) adjusted by abdominal circumference. While the hazard ratio of TyG Index to diabetes progression in normoglycemic subjects was 2,169 (95% CI = 1.006 - 4,678) adjusted by abdominal circumference, HDL, and systolic. The attributable risk % of the TyG Index on the prediabetes subject was 80.67%, while in the normoglycemic subjects 70.17%. Analysis of Multi-State Survival Model showed increase of TyG index, total cholesterol, LDL, abdominal circumference, and diastolic which is positive toward progress to diabetes.

Keywords: Conversion, Prediabetes, TyG Index

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan ancaman utama kesehatan masyarakat di abad kedua puluh satu. Diabetes mellitus meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular yang saat ini menjadi penyebab utama kematian di dunia dan menyebabkan beban keuangan yang sangat besar pada sumber daya kesehatan (IDF, 2017). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2017 sekitar 425 juta orang di seluruh dunia, atau 8,8% orang dewasa berusia 20-79 tahun diperkirakan menderita diabetes, 79% diantaranya tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah; prediksi pada tahun 2045, 693 juta orang berusia 18-99 tahun, atau 629 juta orang berusia 20-79 tahun akan menderita diabetes. Negara-negara Asia berkontribusi terhadap lebih dari 60% populasi diabetes dunia. Indonesia menempati urutan ke-6 jumlah penderita diabetes melitus terbesar di dunia setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Mexico dengan jumlah penderita sebanyak 10,3 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,7 juta jiwa pada tahun 2045 (IDF, 2017).

Prevalensi diabetes di daerah urban lebih tinggi 10,2% (279,2 juta) dibandingkan dengan rural 6,9% (145,7 juta) (IDF, 2017). Urbanisasi telah mendorong perubahan gaya hidup yang dramatis yang meningkatkan prevalensi obesitas dan menurunkan aktivitas fisik (Gassasse, Smith, Finer, & Gallo, 2017). Jumlah orang yang hidup dengan diabetes di daerah urban diperkirakan meningkat pada tahun 2045 menjadi 472,6 juta terutama karena urbanisasi global (IDF, 2017). Secara global, pada tahun 2010 pengeluaran kesehatan 12% dialokasikan untuk penyakit diabetes (Hu, 2011). Berdasarkan data *World Economic Forum* April 2015, potensi kerugian akibat Penyakit Tidak Menular di Indonesia pada periode 2012-2030 mencapai 4,47 triliun dolar. Diabetes menjadi salah satu penyakit yang menyumbang pengeluaran biaya kesehatan yang besar. Besarnya pembiayaan kesehatan akibat diabetes, tampak dari klaim BPJS sampai tahun 2015. Diabetes dan komplikasinya adalah salah satu kelompok klaim terbesar untuk biaya *catastrophic* JKN, yaitu 33% dari total pengeluaran (Kemkes RI, 2017).

Di era JKN, diabetes menyumbang pengeluaran keuangan penyakit kronis dengan biaya yang besar. Peningkatan jumlah pasien diabetes juga meningkatkan jumlah pasien dan pembiayaan penyakit kardiovaskular. Rata-rata biaya untuk 1 pasien kardiovaskuler setahun adalah Rp.40.632.776, dan terjadi peningkatan jumlah pasien baru 9.697 per tahun. Sehingga proyeksi untuk pembiayaan pelayanan kesehatan 1 pasien dengan penyakit kardiovaskular dalam satu tahun, membutuhkan 1.593 peserta sehat atau membutuhkan 15.447.321 peserta sehat untuk membiayai pelayanan kesehatan penambahan pasien baru dengan penyakit kardiovaskular dalam satu tahun (BPJS RI, 2017).

Kontributor utama tantangan pengendalian diabetes adalah bahwa 30-80% penderita diabetes tidak terdiagnosis (IDF, 2017). Prevalensi diabetes tidak terdiagnosis yang tinggi disebabkan oleh kesadaran akan kebutuhan skrining reguler yang kurang (A.Kumar et al, 2016). Saat pasien diabetes terdiagnosis di pelayanan kesehatan, 20-30% sudah dengan komplikasi mikrovaskular (Rosella et al, 2015). Sehingga upaya pencegahan dan deteksi sebelum diabetes mellitus terdiagnosis sangat diperlukan.

Prediabetes adalah "*golden period*" dalam mencegah dan atau menunda konversi menjadi diabetes, tetapi sangat progresif untuk mengalami komplikasi dikemudian hari (Liberty dan Kodim, 2017). Orang dengan prediabetes akan mengalami konversi menjadi diabetes sekitar 4-10 tahun dengan risiko sebesar 25%-65% dibandingkan orang dengan normoglikemik yang hanya 5% (Garber, 2008; Geiss, 2010; Tuso, 2014). Diperkirakan sepertiga orang dengan prediabetes akan mengalami konversi menjadi diabetes, sepertiga regresi ke normoglikemik dan sepertiganya tetap dalam status prediabetes (Garber, 2008). Periode induksi ini merupakan waktu yang harus menjadi perhatian agar dapat mengembangkan upaya pencegahan yang optimal.

Pada tahun 2017, menurut IDF Indonesia memiliki 27,7 juta orang dengan prediabetes dan berada pada peringkat ke-3 setelah Cina dan Amerika Serikat. Hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional (Riskesdas) tahun 2013 menemukan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia sebesar 6,9% dan prediabetes sebesar 36,6% (GDPT) dan 29,9% (TGT) dengan sebaran yang berbeda berdasarkan jenis kelamin (Kemkes RI, 2013). Jenis kelamin merupakan aspek yang menjadi novelti dalam

mengenali dan menentukan perbedaan pada setiap level pencegahan dengan tujuan untuk meningkatkan kesehatan serta pelayanan kesehatan individu dan masyarakat.

Peningkatan *evidence* bahwa jenis kelamin berpengaruh terhadap patofisiologi, insiden, prevalensi, gejala, dan respon terapi untuk berbagai penyakit, merupakan hal yang penting yang harus dipertimbangkan dalam menentukan strategi pencegahan dan terapi yang lebih baik (Mauvais-Jarvis, 2018; Soewondo & Pramono, 2011). Studi yang dilakukan oleh Avery et al (2006) memperlihatkan bahwa ada interaksi genotipe dan jenis kelamin pada patofisiologi diabetes mellitus tipe 2, *susceptibility locus* hanya terdapat pada wanita tidak terdapat pada laki-laki diidentifikasi pada koromosom 17 di 31 cM.

Insiden dan prevelensi diabetes mellitus berdasarkan jenis kelamin juga masih kontroversi. Secara umum, proporsi diabetes di dunia lebih tinggi pada wanita daripada laki-laki. Kemungkinan besar disebabkan oleh jumlah serta angka harapan hidup para wanita yang lebih tinggi daripada laki-laki. Di Indonesia, laki-laki dan perempuan juga memperlihatkan perbedaan pada profil glikemik. Prediabetes di Indonesia didominasi oleh wanita (61,6%, sebagian besar dengan rentang usia 38-47 tahun (25,3%) (Soewondo & Pramono, 2011).

Hasil pemeriksaan glukosa darah pada Riskesdas 2013 juga memperlihatkan bahwa prevalensi GDPT 36,6%, pada laki-laki lebih tinggi (40,4%) dibandingkan perempuan (34,4%). Hal tersebut dimungkinkan karena angka kebiasaan merokok pada laki-laki lebih tinggi, dan diketahui bahwa rokok dapat menghambat kerja hormon insulin sehingga menyebabkan sensitifitas insulin di jaringan menurun, termasuk sensitivitas di hati. Namun prevalensi TGT sekitar 29,9% pada perempuan lebih tinggi (32,7%) dibandingkan dengan laki-laki (25%), hal ini disebabkan karena nilai TGT dipengaruhi oleh nilai massa otot, dimana massa otot perempuan lebih kecil dibandingkan massa otot laki-laki, maka dalam keadaan tidak puasa pengambilan glukosa sepenuhnya di otot, sehingga penggunaan glukosa kurang yang dapat menyebabkan kadar glukosa darah tinggi (Kemkes RI, 2014).

Wanita dengan diabetes mellitus berisiko lebih tinggi untuk mengalami morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular (Kautzky Willer, 2010; Regensteiner et al., 2015). Prevalensi diabetes didiagnosis pada wanita usia

reproduktif semakin meningkat, sehingga lebih banyak wanita yang memasuki kehamilan dengan diabetes yang sudah ada sebelumnya (Lawrence, Contreras, Chen, & Sacks, 2008; (Hayes, Fan, Smith, & Bombard, 2011). Estimasi prevalensi diabetes yang tidak terdiagnosis pada wanita yang tidak hamil usia reproduktif juga semakin meningkat (Razzaghi, Marcinkevage, & Peterson, 2015). Menurut IDF (2017), saat ini 1 dari 10 wanita di dunia sudah menderita diabetes dan 2 dari 5 diantaranya pada usia reproduktif. Mempertimbangkan risiko diabetes untuk ibu dan bayi, mencegah diabetes tipe 2 sebelum kehamilan dapat menjadi strategi penting untuk meningkatkan kesehatan ibu dan bayi (Owens et al., 2006; IDF, 2017). Kehamilan atau prakonsepsi adalah peluang ideal dimana faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang berkontribusi terhadap diabetes dan kondisi kronis lainnya dapat diidentifikasi dan dikurangi (*American College of Obstetrics and Gynecology*, 2005a; ADA, 2004).

Penelitian di Amerika Serikat memperlihatkan bahwa pada wanita berusia 18 hingga 44 tahun yang datang ke klinik keluarga berencana hampir sepertiga dari mereka menderita prediabetes (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2014b; Robbins et al., 2013). Program pencegahan diabetes memperlihatkan bahwa diabetes dapat dicegah atau ditunda melalui modifikasi gaya hidup dan penggunaan metformin pada individu dengan prediabetes (Knowler et al., 2002; Tuomilehto et al., 2001; Marshall et al., 2017). Wanita usia reproduktif dengan prediabetes sangat rentan untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes, tanpa intervensi sekitar 30% akan mengalami konversi menjadi diabetes dalam waktu 5 tahun (Knowler et al., 2002; Tuomilehto et al., 2001; Marshall et al., 2017).

Resistensi insulin merupakan prediktor yang berperan penting dalam patogenesis dan dampak klinis diabetes mellitus tipe 2 (Salazar et al., 2017). Penilaian resistensi insulin merupakan "*fundamental goal*" dalam penelitian epidemiologi penyakit diabetes karena mempunyai nilai prevensi yang besar. Menurut DeFronzo (2009), resistensi insulin merupakan penanda yang muncul beberapa tahun sebelum diabetes terdiagnosis, sehingga sudah dapat dinilai tepat pada periode prediabetes. Penilaian resistensi insulin belum menjadi perhatian di Indonesia, *alarm* bagi Kementerian Kesehatan dan BPJS untuk berkoordinasi melakukan skrining pada komunitas yang dapat dijadikan prioritas. Sebagai upaya

pencegahan yang akan menjadi investasi jangka panjang untuk minimalisasi anggaran kesehatan.

Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Penilaian dampak potensial atas suatu program skrining tentu dapat digunakan untuk memperkirakan efek strategi pencegahan dan intervensi. Namun, penelitian terkait hal tersebut juga masih sangat terbatas (Mainous et al, 2016).

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 dilaksanakan dengan pertimbangan efisiensi biaya. Salah satu novel indeks yang dapat dikembangkan menjadi kandidat marker potensial untuk menilai resistensi insulin adalah *Triglycerides Glucose Index* (TyG Index). Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa Indeks TyG merupakan *surrogate* dari resistensi insulin (Simental et al., 2008; Romero et al., 2010; Lee et al., 2014; Gonzales et al., 2016; Lee et al., 2016; Nor et al, 2016; Zhang et al., 2017).

Mekanisme yang dapat menjelaskan adalah bahwa resistensi insulin terjadi pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial (Krenzt, A.J, 2007). Pada saat respon sekresi insulin telah menurun sampai suatu titik dimana kadar asam lemak bebas/FFA (*Free Fatty Acid*) plasma meningkat secara bermakna, konsentrasi glukosa plasma akan meningkat dengan segera, hal ini kemungkinan disebabkan oleh produksi glukosa hati yang tidak bisa ditekan lagi. Keadaan ini menggambarkan hubungan yang erat antara resistensi insulin dengan metabolisme lipid. Peningkatan kadar insulin sebagai kompensasi dari resistensi insulin akan mendorong hati meningkatkan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang kaya akan trigliserid (Wilcox, 2005; McNeal dan Wilson DP, 2008). Selain peningkatan produksi VLDL, peningkatan produksi trigliserid pada resistensi insulin juga terjadi karena lipolisis di adipose yang tidak efektif oleh lipoprotein lipase (Kronenberg, HM et al, 2008).

Mekanisme resistensi insulin dapat terjadi melalui dua jalur dan dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik dengan faktor lingkungan seperti obesitas. Jalur mekanisme yang pertama adalah induksi resistensi insulin karena faktor inflamasi. Sitokin proinflamatorik TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) dapat menginduksi resistensi insulin. Akumulasi jaringan lemak meningkatkan produksi berbagai macam sitokin seperti TNF- α , IL-6 (Interleukin-6), resistin, leptin, adiponectin, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein1), PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor1), dan angiotensinogen. Pengikatan molekul sitokin ini pada reseptor spesifik akan mengaktifkan jalur JNK (Janus Kinase) dan IKK β dan selanjutnya akan mengaktifkan faktor transkripsi Nuclear Factor κ B (NF- κ B). Translokasi NF- κ B ke dalam nucleus akan meninduksi transkripsi berbagai macam mediator inflamatorik yang dapat mengarah pada keadaan resistensi insulin (Hotamisligil, 2000; Ferroni, 2004). Resistensi insulin juga dapat diinduksi oleh faktor yang berasal dari dalam sel. Stres intraseluler seperti Reactive Oxygen Species (ROS) atau Reactive Nitrogen Species (RNS), stres pada retikulum endoplasmik, ceramide, and beragam isoform dari PKC (Protein Kinase C). Beragam faktor intrasel ini akan mengaktifkan jalur JNK dan IKK β /NF- κ B dan lebih lanjut dapat menginduksi resistensi insulin pada sel target (Shoelson et al, 2006).

Mekanisme resistensi insulin yang kedua adalah induksi oleh asam lemak, akumulasi asam lemak dan metabolitnya di dalam sel akan menyebabkan aktivasi jalur serin/threonin kinase. Aktivasi jalur ini menyebabkan fosforilasi pada gugus serin dari kompleks IRS, sehingga fosforilasi dari gugus tirosin seperti pada mekanisme kerja insulin yang normal akan terhambat. Hambatan pada fosforilasi gugus tirosin kompleks IRS ini menyebabkan inaktivasi jalur PI3 kinase dan menyebabkan glukosa tetap berada di ekstrasel (Savage et al, 2005; Lee, 2006).

Teori di atas mengindikasikan bahwa indeks TyG yang menggabungkan efek majemuk glukosa dan trigliserid berpotensi memiliki nilai sebagai prediktor yang tinggi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nilai prediksi Indeks TyG lebih tinggi dibandingkan indikator seperti HOMA-IR, Triglycerides/HDL-Cholesterol Ratio, Visceral Adiposity Index, Leptin, Apo-B/Apo-AI, dan profil lipid (McLaughlin et al., 2003; Kim et al., 2010; Lee H, et al., 2014; Er LK Wu et al., 2016; Salazar, *et al.*, 2017). Hasil analisis ROC juga memperlihatkan bahwa

Indeks TyG, GDP dan trigliserid merupakan prediktor untuk progresivitas diabetes, tetapi ketika AUC (*Area Under Curve*) dibandingkan, indeks TyG adalah prediktor yang secara statistik signifikan lebih tinggi daripada GDP atau trigliserid (González et al., 2016).

Mengingat prevalensi prediabetes yang tinggi di masyarakat, metode yang efektif dan efisien untuk memprediksi konversi progresivitas prediabetes sangat diperlukan untuk mengurangi risiko progresivitas prediabetes dan komplikasinya. TyG Index merupakan eksplorasi gabungan marker yang potensial dan akurat dalam memprediksi konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, dan regresi prediabetes menjadi normoglikemik. Di Indonesia, eksplorasi indeks TyG sebagai marker konversi pada subjek prediabetes dan normoglikemik belum ditemukan. Padahal, mencegah penyakit kronis seperti diabetes pada wanita usia reproduktif, tidak hanya akan memperbaiki kesehatan selama masa reproduksi dan pada masa depan, bahkan dapat memperbaiki kesehatan generasi mendatang.

1.2 Perumusan Masalah

Prediabetes merupakan ancaman masalah kesehatan pada masyarakat Indonesia, hampir 30-50% penduduk dewasa Indonesia memiliki kadar glukosa darah yang terkategori prediabetes. Pemecahan atas masalah ini tidak mudah, mengingat prevalensi yang tinggi dan belum menimbulkan dampak klinik yang berarti. Meskipun demikian, prediabetes merupakan kondisi yang sangat berisiko untuk mengalami progresivitas diabetes dan dampak kesehatan lainnya dikemudian hari jika tidak terdeteksi dan ditangani dengan tepat. *Evidence* bahwa jenis kelamin mempengaruhi patofisiologi, insiden, prevalensi, gejala, dan respon dari terapi untuk diabetes merupakan fakta fundamental untuk dipertimbangkan dalam menentukan strategi pencegahan dan terapi yang lebih baik. Pertimbangan epidemiologis memberi bukti bahwa banyak wanita usia reproduktif menderita prediabetes atau diabetes, yang mengakibatkan lebih banyak kehamilan dengan ibu dan janin yang berisiko tinggi mengalami komplikasi. Meskipun kelompok tersebut berisiko tinggi, tetapi mereka mempunyai potensi pencegahan yang lebih besar untuk menerima tindak lanjut pada level pencegahan primer. TyG Index merupakan

marker yang berpotensi sebagai *surrogate* resistensi insulin yang dapat diaplikasikan pada komunitas sebagai metode skrining memprediksi kejadian konversi status glukosa darah yang praktis dan efisien.

1.3 Pertanyaan Penelitian

- 1.3.1. Berapa insiden konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, serta regresi prediabetes menjadi normoglikemik pada wanita urban usia reproduktif ?
- 1.3.2. Berapa *cut off point* optimal dari TyG Index sebagai marker konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, serta regresi prediabetes menjadi normoglikemik pada wanita urban usia reproduktif ?
- 1.3.3. Berapa nilai hazard ratio dari TyG Index terhadap konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, serta regresi prediabetes menjadi normoglikemik pada wanita urban usia reproduktif ?
- 1.3.4. Berapa ukuran dampak potensial (AR%) yang dapat diperoleh jika TyG Index diturunkan, sebagai upaya mencegah terjadinya konversi progresivitas diabetes pada wanita urban usia reproduktif ?
- 1.3.5. Bagaimana pengaruh TyG Index dan variabel kovariat (usia, kolesterol total, LDL, HDL, IMT, lingkar perut, sistolik dan diastolik) yang dinamis pada setiap pengukuran terhadap konversi status yang terjadi pada wanita urban usia reproduktif yang mempunyai kadar glukosa darah terkategori normoglikemik dan prediabetes ?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui insiden, nilai prediksi, ukuran dampak potensial, serta pengaruh perubahan TyG Index dan variabel kovariat yang dinamis terhadap konversi status yang terjadi pada wanita urban usia reproduktif.

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1.4.2.1. Mengetahui insiden konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, serta regresi prediabetes menjadi normoglikemik pada wanita urban usia reproduktif.
- 1.4.2.2. Mengetahui *cut off point* optimal dari TyG Index sebagai marker konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, serta regresi prediabetes menjadi normoglikemik pada wanita urban usia reproduktif.
- 1.4.2.3. Mengetahui nilai hazard ratio dari TyG Index terhadap konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, serta regresi prediabetes menjadi normoglikemik pada wanita urban usia reproduktif.
- 1.4.2.4. Mengetahui ukuran dampak potensial (AR%) yang dapat diperoleh jika TyG Index diturunkan, sebagai upaya mencegah terjadinya konversi progresivitas diabetes pada wanita urban usia reproduktif.
- 1.4.2.5. Mengetahui pengaruh TyG Index dan variabel kovariat (usia, kolesterol total, LDL, HDL, IMT, lingkar perut, sistolik dan diastolik) yang dinamis pada setiap pengukuran terhadap konversi status yang terjadi pada wanita urban usia reproduktif yang mempunyai kadar glukosa darah terkategori normoglikemik dan prediabetes.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Temuan ini diharapkan dapat menjadi referensi dan *evidence* dalam kajian epidemiologi untuk pengembangan terapi farmakologi dan nonfarmakologi penyakit diabetes melitus dengan mengendalikan trigliserid dan glukosa.

1.5.2. Bagi Pemerintah

- 1.4.2.1. Bagi Kementrian Kesehatan RI, diharapkan dapat memberikan masukan untuk analisa lanjut terhadap variabel trigliserid dan glukosa dari Posbindu maupun Riskesdas sebagai metode skrining yang efektif dan efisien pada individu yang berpotensi mengalami konversi prediabetes menjadi diabetes, sehingga dapat menentukan prioritas dan strategi pencegahan dan terapi yang lebih tepat.
- 1.4.2.2. Bagi Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) RI, diharapkan menjadi bahan pertimbangan dalam optimalisasi Program Skrining Primer melalui mobile JKN untuk ditindaklanjuti melalui Skrining Sekunder dengan menambahkan pemeriksaan trigliserid. Serta penentuan proyeksi pengeluaran yang berbasis faktor risiko jenis kelamin, usia, dan marker potensial.

1.5.3. Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat, hasil temuan ini dapat dijadikan informasi dan motivasi dalam upaya melakukan pencegahan diabetes mellitus.

1.6 Orisinalitas

Prediabetes merupakan “*golden period*” dalam mencegah dan atau menunda konversi progresivitas diabetes mellitus, karena pada periode ini perjalanan penyakit masih dapat dihentikan. Jenis kelamin merupakan aspek yang menjadi *novel* dalam mengenali dan menentukan perbedaan pada setiap level pencegahan dengan tujuan untuk meningkatkan kesehatan dan pelayanan kesehatan individu maupun masyarakat. Wanita usia reproduktif dan keturunannya adalah kelompok yang lebih rentan mengalami dampak klinik, tetapi berpotensi mempengaruhi perilaku dalam mencegah diabetes mellitus dalam keluarga dan masyarakat.

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, penelitian ini orisinal dan mempunyai kebaruan (*novelty*) sebagai berikut:

- 1.6.1. Penelitian menggunakan TyG index sebagai marker konversi prediabetes yang sangat spesifik pada wanita urban usia reproduktif yang berada di negara berkembang seperti Indonesia belum ditemukan.
- 1.6.2. Penelitian ini mendapatkan nilai titik potong yang optimal dari TyG Index yang berguna menilai perubahan status glukosa darah dari waktu ke waktu pada orang dengan prediabetes dan normoglikemik.
- 1.6.3. Analisis data dalam penelitian ini menggunakan Multi-state Survival Model untuk mengetahui pengaruh TyG Index dan variabel kovariat (usia, kolesterol total, LDL, HDL, IMT, lingkar perut, sistolik dan diastolik) yang dinamis pada setiap pengukuran terhadap konversi progresivitas status yang terjadi dengan pembandingan status akhir normoglikemik. Analisis Multi-state Survival Model masih sangat jarang dilakukan. Namun, analisis ini masih belum mengakomodir status akhir dengan tiga *state* sekaligus (Normoglikemik, Prediabetes, Diabetes). Saat ini yang dapat diakomodir adalah status akhir dengan dua *state* (Prediabetes atau Diabetes).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Prediabetes

Prediabetes didefinisikan sebagai keadaan risiko tinggi akibat kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal, tetapi lebih rendah dari ambang batas diagnosis diabetes tipe 2. Prediabetes ditandai oleh tingkat produksi insulin yang rendah dan mulai muncul resistensi insulin, ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Prediabetes yang biasanya dianggap asimtomatik, mempunyai berbagai istilah lain mencakup hiperglikemia (WHO), peningkatan risiko diabetes (ADA), gangguan glukosa puasa/IFG, dan Toleransi Glukosa Terganggu/ IGT. 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%
-

Sedangkan menurut IDF (2017), peningkatan kadar glukosa darah di atas batas normal dan di bawah ambang diagnostik diabetes memenuhi kriteria untuk gangguan toleransi glukosa (IGT) berdasarkan TTGO atau gangguan glukosa puasa (IFG). Kondisi ini juga disebut *hiperglikemia intermediate* atau pradiabetes.

<i>Impaired Glucose Tolerance</i>	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
Glukosa puasa darah <7,0 mmol/L (126 mg/dL) dan	Glukosa puasa darah 6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg/dL) atau
Glukosa plasma 2-jam setelah TTGO \geq 140 - 200 mg/dL	Glukosa plasma 2-jam setelah TTGO <7,8 mmol/L (140 mg/dL)

Toleransi glukosa yang terganggu atau *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) yang didefinisikan oleh WHO (2016) untuk didiagnosis ketika kadar glukosa plasma dua jam setelah mengonsumsi 75 g glukosa dalam tes toleransi glukosa oral (OGTT) adalah antara 140-199 mg/dl. Kelemahan OGTT adalah bahwa tes ini memerlukan waktu yang berlangsung lebih dari dua jam, dan dianggap relatif lebih mahal dibandingkan glukosa puasa. Patofisiologi IFG (*Impaired Fasting Glucose*) berbeda dengan IGT, IFG lebih banyak terjadi pada pria daripada wanita (Hanefeld et al., 2003). Peningkatan glukosa puasa terutama disebabkan oleh resistensi insulin di hati, sedangkan sensitivitas insulin di otot masih mendekati normal (Meyer et al 2006, Abdul-Ghani et al 2006, Faerch et al., 2009). Sedangkan prevalensi IGT lebih tinggi di kalangan wanita dibandingkan laki-laki (Hanefeld et al., 2003). Etiologi dan patofisiologi IGT berbeda dengan IFG terutama dalam hal resistensi insulin otot dan kekurangan sekresi insulin yang memadai dari pankreas yang menyebabkan hiperglikemia postprandial (Meyer et al 2006). Namun, progresivitas terhadap diabetes baik di IFG dan IGT terjadi melalui resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin (Faerch et al., 2009).

Diabetes mellitus didefinisikan sebagai penyakit yang tidak menular yang terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin dengan cukup dan atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, serta didiagnosis dengan mengamati peningkatan kadar glukosa dalam darah. Seiring waktu, kadar glukosa dalam darah tinggi (dikenal dengan hiperglikemia) dapat menyebabkan komplikasi gangguan kesehatan yang mengancam jiwa (IDF, 2017).

Diabetes tipe 2 adalah tipe diabetes yang paling umum dan telah meningkat seiring dengan perubahan sosial, ekonomi, dan budaya masyarakat. Beberapa klasifikasi diabetes mellitus adalah:

a. Klasifikasi etiologis diabetes mellitus menurut PERKENI (2015)

Tipe 1	Destruksi sel β , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoimun ▪ Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Defek genetik fungsi sel β ▪ Defek genetik kerja insulin ▪ Penyakit eksokrin pankreas ▪ Endokrinopati ▪ Karena obat atau zat kimia ▪ Infeksi ▪ Sebab imunologi yang jarang ▪ Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	

b. Klasifikasi diabetes mellitus menurut IDF (2015)

Ada tiga jenis diabetes utama:

- Diabetes tipe 1
- Diabetes tipe 2
- Gestational diabetes

Jenis diabetes yang kurang umum meliputi:

- Diabetes monogenik, akibat mutasi genetik. Contoh diabetes monogenik meliputi Maturity-Onset Diabetes of the Young dan Neonatal Diabetes

Mellitus. Diperkirakan 4% sampai 13% diabetes pada anak-anak disebabkan oleh diabetes monogenik.

- Diabetes sekunder, yang timbul sebagai komplikasi penyakit lain, seperti gangguan hormon (misalnya *Cushing's disease* atau akromegali) atau penyakit pankreas.

c. Klasifikasi diabetes mellitus menurut ADA (2018)

- Diabetes tipe 1 (karena kerusakan sel β akibat autoimun, biasanya menyebabkan kekurangan insulin absolut)
- Diabetes tipe 2 (karena menurunnya sekresi insulin secara progresif sering dilatarbelakangi oleh resistensi insulin)
- Gestational Diabetes Mellitus (GDM) (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang kejadiannya tidak jelas sebelum kehamilan)
- Jenis diabetes tertentu karena penyebab lainnya, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes masa kanak-kanak dan *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), penyakit pankreas eksokrin (seperti *cystic fibrosis*), dan obat-obatan atau bahan kimia yang menginduksi diabetes (seperti penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV / AIDS, atau setelah transplantasi organ).

Diagnosis diabetes ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Kecurigaan adanya diabetes perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- Keluhan klasik diabetes: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Cara pelaksanaan TTGO menurut WHO (1994):

- Tiga hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari - hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa.
- Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan.
- Diperiksa konsentrasi glukosa darah puasa.
- Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1.75 gram/kgBB (anak - anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit.
- Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.
- Diperiksa glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa.
- Selama proses pemeriksaan subyek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

Menurut PERKENI (2015) kriteria diagnosis diabetes mellitus adalah sebagai berikut:

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.

atau

Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.

atau

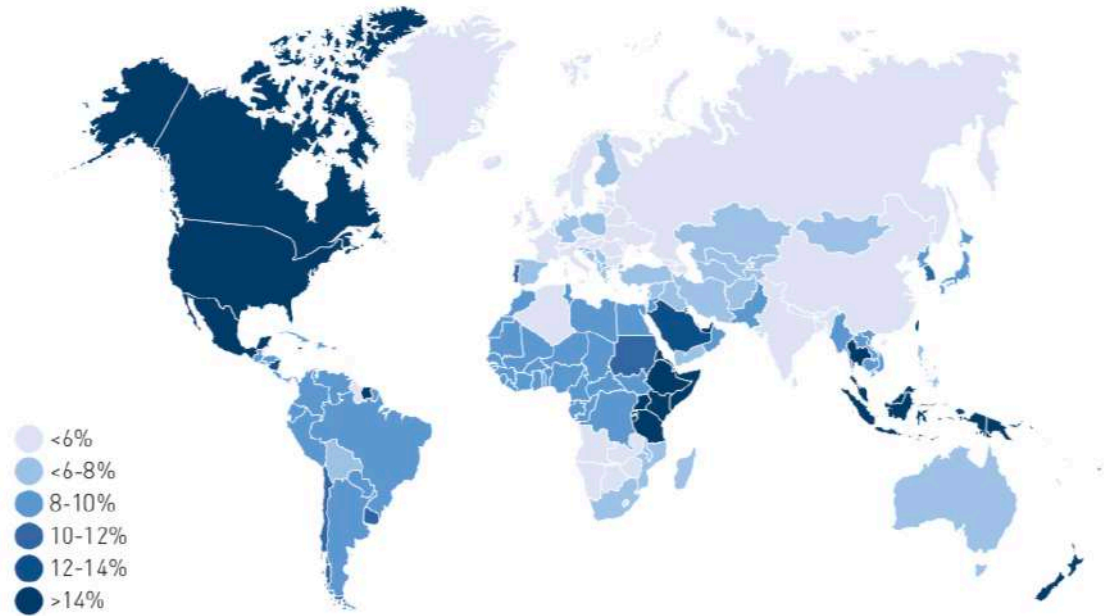
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.

atau

Pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh (NGSP).

2.2 Epidemiologi Prediabetes atau IGT (*Impaired Glucose Tolerance*)

Menurut IDF (2017) ada 352,1 juta orang diseluruh dunia, 7,3% orang dewasa berusia 20-79 tahun diperkirakan mengalami prediabetes. Sebagian besar (72,3%) penduduk tersebut tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah.



Gambar 2.1 Prevalensi Prediabetes yang diadjusted dengan Usia (%)

Pada tahun 2045, jumlah orang yang berusia 20-79 tahun dengan prediabetes diproyeksikan meningkat menjadi 587 juta, atau 8,3% dari populasi orang dewasa. Tidak ada perbedaan dalam prevalensi prediabetes keseluruhan untuk orang berusia 20-79 tahun antara wanita (7,3%) dan laki-laki (7,3%), sementara prevalensi prediabetes sedikit lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan untuk orang yang berusia lebih dari 50 tahun. Namun untuk orang yang berusia di bawah 45 tahun, prevalensi prediabetes sedikit lebih tinggi dibanding wanita. Orang dengan prediabetes tidak hanya berisiko tinggi terkena diabetes, tetapi juga lebih rentan terhadap penggunaan layanan kesehatan yang tinggi. Di Amerika Serikat, diperkirakan bahwa 44 miliar dihabiskan untuk perawatan prediabetes (Dall et al., 2014). Hampir setengah (49,0%) orang dewasa yang mengalami prediabetes berusia dibawah 50 tahun (172,4 juta). Kelompok usia ini akan terus memiliki jumlah penderita prediabetes tertinggi pada tahun 2045,

meningkat menjadi 233,8 juta. Penting dicatat bahwa hampir sepertiga (28,8%) dari semua orang yang saat ini dengan prediabetes berada pada kelompok usia 20-39 dan oleh karena itu cenderung bertahun-tahun dalam risiko tinggi. Wilayah Amerika Utara dan Karibia memiliki prevalensi prediabetes tertinggi (14,1% distandardisasi dengan usia) pada orang berusia 20- 79 tahun (IDF, 2017). Menurut IDF (2017), negara dengan jumlah penduduk tertinggi dengan prediabetes 20-79 tahun adalah China, Amerika Serikat dan Indonesia pada tahun 2017. Tabel 2.1 menunjukkan sepuluh negara untuk jumlah orang dengan IGT pada tahun 2017 dan prediksi tahun 2045 menurut IDF (2017).

Tabel 2.1 Sepuluh Peringkat Negara dengan Jumlah Orang dengan Prediabetes

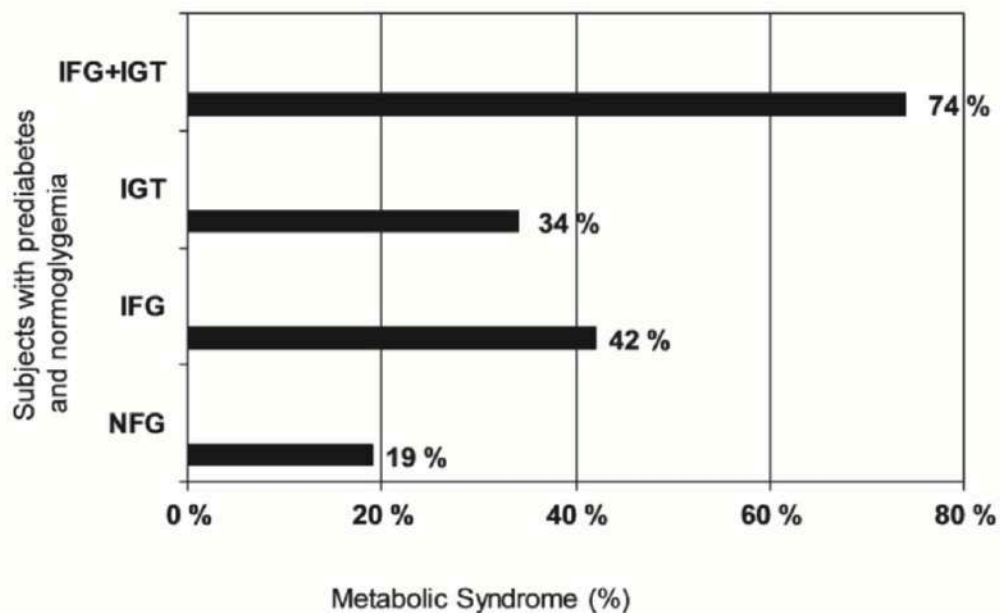
2017			2045		
Rank	Country/territory	Number of people with IGT	Rank	Country/ territory	Number of people with IGT
1	China	48.6 million [24.9-110.7]	1	China	59.9 million [29.8-136.1]
2	United States	36.8 million [31.4-42.4]	2	United States	43.2 million [35.6-49.0]
3	Indonesia	27.7 million [14.7-29.9]	3	India	41.0 million [31.1-78.6]
4	India	24.0 million [18.3-48.4]	4	Indonesia	35.6 million [22.7-37.6]
5	Brazil*	14.6 million [10.5-19.4]	5	Brazil*	20.7 million [15.7-27.0]
6	Mexico*	12.1 million [10.3-13.9]	6	Mexico*	20.6 million [17.0-23.3]
7	Japan	12.0 million [10.3-15.2]	7	Nigeria*	17.9 million [7.1-42.0]
8	Pakistan	8.3 million [4.1-11.8]	8	Pakistan	16.7 million [8.7-23.6]
9	Thailand*	8.2 million [6.8-10.3]	9	Ethiopia*	14.1 million [11.1-30.1]
10	Nigeria*	7.7 million [2.6-17.4]	10	Japan	10.3 million [8.9-13.0]

*Data was extrapolated from similar countries.

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa perkembangan diabetes tipe 2 terjadi dalam waktu yang lama sebelum diabetes tipe 2 dimulai, yakni ketika resistensi insulin berkembang dan pada akhirnya fungsi sel β memburuk (Cheng, 2005). Selain risiko diabetes dan risiko kardiovaskular, prediabetes dikaitkan dengan nefropatia, neuropatia dan komplikasi vaskular lainnya (Tabak et al.,

2012). Hiperglikemia atau tingkat glukosa puasa yang tinggi adalah salah satu komponen dari definisi sindroma metabolik (MetS). Komponen lain dari MetS adalah lingkaran pinggang, tekanan darah tinggi, trigliserid atau kolesterol HDL yang berkurang. Kehadiran 3 dari 5 komponen ini menganalisa diagnosis MetS. Banyak subjek dengan prediabetes juga memiliki MetS (Meigs et al., 2004; Bianchi et al., 2011) dan oleh karena itu beberapa peneliti menyebut MetS sebagai tahap prediabetes. Jika dibandingkan dengan orang tanpa sindroma metabolik, mereka dengan sindrom metabolik memiliki risiko diabetes sebesar 5 kali (Stern et al., 2004). Meskipun mungkin diasumsikan bahwa risiko yang lebih besar ini disebabkan oleh IFG atau IGT pada pasien dengan sindroma metabolik.

Gambar di bawah ini menunjukkan prevalensi MetS (diukur dengan definisi konsensus pada kelompok prediabetes dan normoglikemik yang berbeda (Grundy 2012).

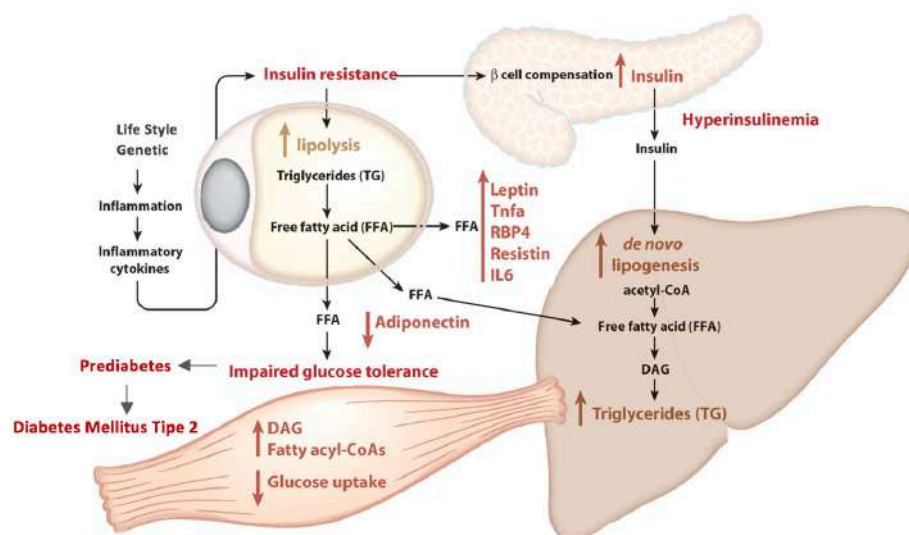


Gambar 2.2 Prevalensi MetS pada prediabetes dan normoglikemik (Grundy, 2012)

2.3 Konversi Progresivitas Prediabetes

Prediabetes, bukan penyakit tetapi merupakan kondisi risiko tinggi yang dapat beralih ke diabetes atau kembali normoglikemik. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa modifikasi gaya hidup, sebagai dasar pencegahan diabetes, dapat mengurangi risiko 40-70% dibandingkan dengan intervensi yang dilakukan setelah timbulnya diabetes, tindakan intervensi selama tahap prediabetes lebih efisien dan rasional karena dapat mencegah atau menunda konversi dari prediabetes menjadi diabetes (Perreault, L dan Kristine Færch, 2014; Tabak, 2012; Ouyang, 2016). Tingkat konversi prediabetes tahunan terhadap diabetes relatif rendah yakni 2,5% /tahun), mayoritas individu dalam kategori ini tetap bebas dari diabetes setidaknya selama sekitar 5 tahun, bahkan sejumlah besar subjek prediabetes mengalami regresi ke normoglikemik (Yudkin, 2016).

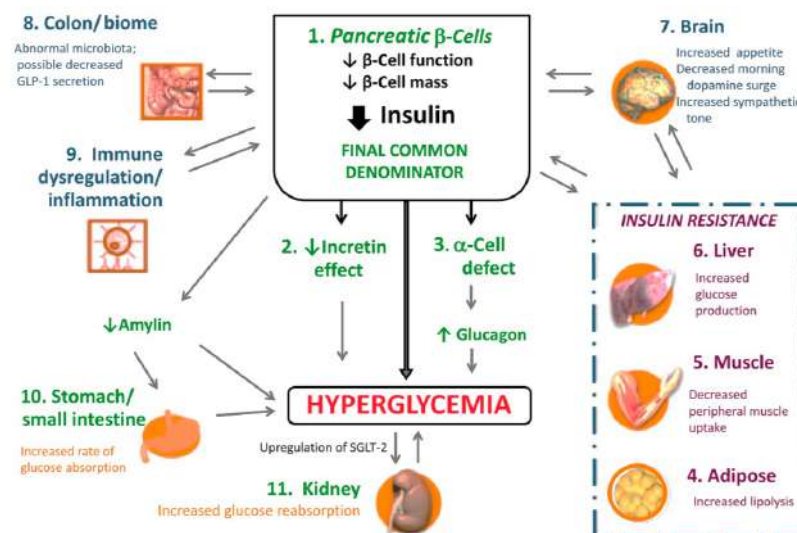
Data tersebut memperkuat gagasan bahwa identifikasi populasi berisiko tinggi untuk kejadian diabetes sangat penting dilakukan, tingkat konversi prediabetes yang relatif rendah terhadap diabetes mencerminkan kesadaran kesehatan yang lebih memperhatikan gaya hidup sebelum menerima diagnosis diabetes (Yokota, 2017). Serupa dengan temuan patofisiologi pada diabetes mellitus tipe 2, pradiabetes juga dikaitkan dengan perubahan sensitivitas insulin, fungsi sel β pankreas, sitokin inflamasi, respon incretin, dan produksi glukosa hepatis (HGP). Berikut ini skema patofisiologi terjadinya gangguan toleransi glukosa yang menyebabkan kondisi prediabetes.



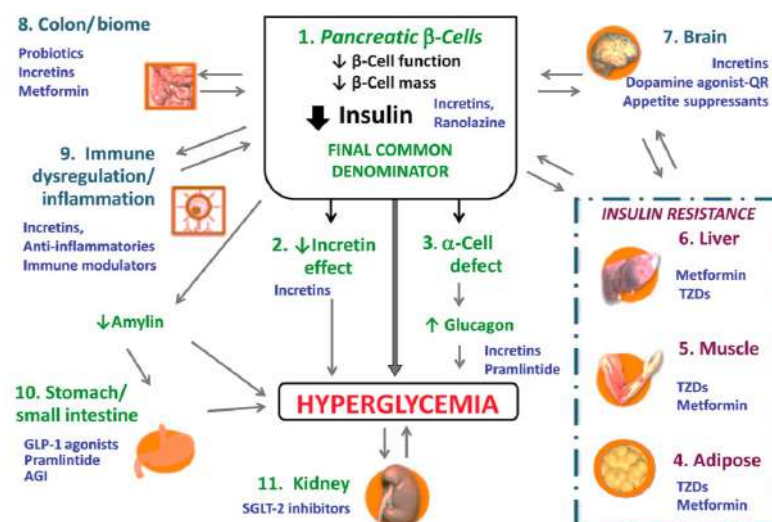
Gambar 2.3 Patofisiologi Gangguan Toleransi Glukosa yang Dimodifikasi (Attie dan Scherer, 2009)

Saat ini telah dikemukakan teori baru tentang *Beta cell construct : Egregious Eleven*. Gambar 2.4 A: Sebelas jalur yang memediasi hiperglikemia dan Gambar 2.4B: Terapi pada setiap jalur. Disfungsi sel- β (hati, otot, jaringan adiposa [warna merah untuk menggambarkan hubungan tambahan dengan resistensi insulin], otak, kolon / bioma, dan disregulasi / inflamasi imun [warna biru]), dan hasil lainnya dari disfungsi sel- β melalui efek *downstream* (berkurangnya insulin, penurunan efek incretin, defek sel-sel, lambung/usus kecil melalui amillin berkurang, dan ginjal [warna hijau]).

Gambar A: *Egregious Eleven*: sebelas jalur yang memediasi hiperglikemia.



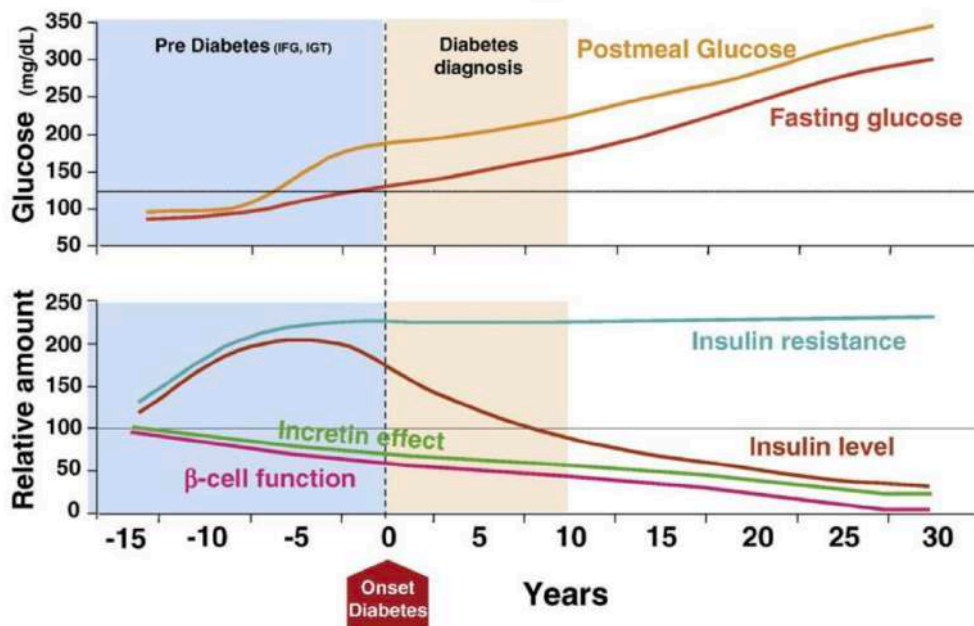
Gambar B: terapi setiap jalur mediasi hiperglikemia.



Gambar 2.4 *Beta cell construct : Egregious Eleven*
(Schwartz et al., 2016)

2.3.1. Resistensi insulin

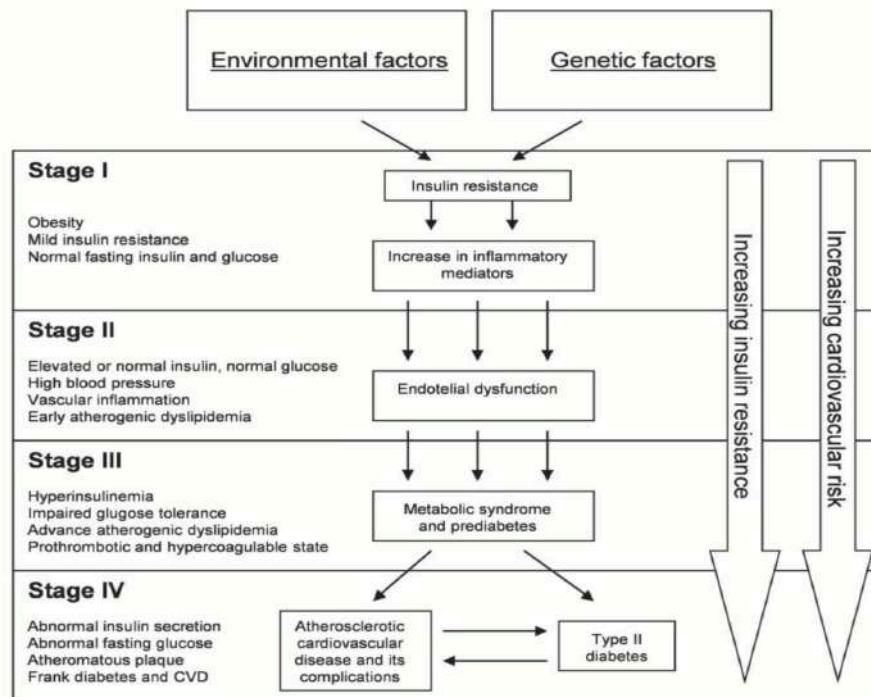
Resistensi insulin terbukti mendahului perkembangan diabetes beberapa tahun sebelumnya pada individu dengan IFG atau IGT. Dengan menggunakan *hyperinsulinemic euglycemic clamp* dan HOMA-IR, Dagogo et al (2009) menemukan bahwa subjek dengan IFG memiliki perbedaan sensitivitas insulin tiga kali lipat dibandingkan dengan subjek normoglikemik (Dagogo et al., 2009). Sensitivitas insulin sudah berkurang 13 tahun sebelum onset diabetes pada pasien, dengan penurunan yang lebih tajam tercatat 5 tahun sebelum diagnosis. Sekresi insulin (fungsi sel β) stabil selama periode pengamatan 13 tahun dan menunjukkan peningkatan kompensasi yang substansial 3-4 tahun sebelum diagnosis, sebelum menurun tajam sebelum konversi ke diabetes. Hasil ini menunjukkan bahwa resistensi insulin dimulai bertahun-tahun sebelum konversi diabetes dan penurunan fungsi sel β sudah ada pada tahap prediabetes (Bergman, 2007).



Gambar 2.5 Riwayat alamiah Diabetes Tipe 2 (Kendall DM et al., 2009)

Selain risiko diabetes tipe 2, resistensi insulin juga terkait dengan respon inflamasi dan merupakan faktor risiko untuk progresivitas penyakit kardiovaskular (Haffner, 2003). Dalam tinjauan terakhir Reddy et al (2010) dalam Saukkonen (2012) menyimpulkan bahwa resistensi insulin yang dinilai oleh HOMA-IR pada beberapa penelitian telah terbukti prediktor untuk penyakit kardiovaskular (Reddy

et al., 2010). Gambar 2.6 menunjukkan perkembangan resistensi insulin yang dimodifikasi dari referensi Reddy et al., (2010).

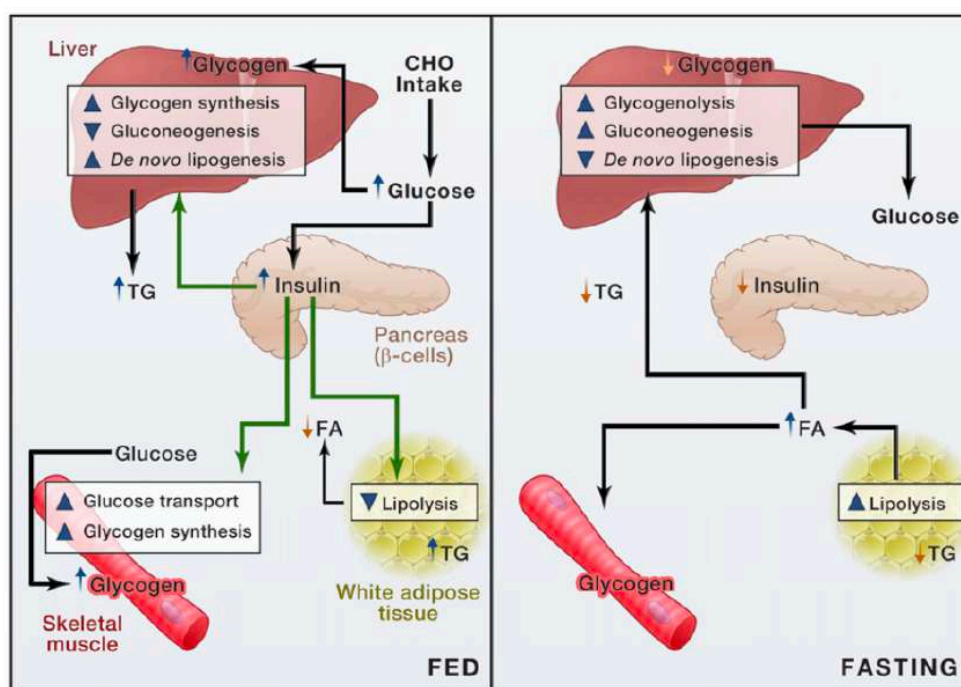


Gambar 2.5 Fase Peningkatan Resistensi Insulin Terhadap Progresivitas Diabetes Mellitus Tipe 2 (Reddy et al., 2010)

Jaringan sensitif insulin utama adalah otot skeletal (terhitung 60-70% dari keseluruhan penyerapan glukosa tubuh), hati ($\pm 30\%$) dan jaringan adiposa ($\pm 10\%$) (Vaag et al., 1992). Dalam studi kondisi euglycemic menunjukkan bahwa sekitar 80% dari total penyerapan glukosa tubuh terjadi pada otot skeletal dan menurun sekitar 50% pada individu dengan diabetes tipe 2 (DeFronzo dan Abdul-Ghani, 2011). Resistensi insulin pada otot skeletal juga telah dilaporkan berkaitan dengan proses penuaan dan peningkatan trigliserid atau penurunan HDL (DeFronzo, 2009). Resistensi insulin dapat didefinisikan sebagai ketidakmampuan jaringan untuk merespon dengan benar konsentrasi insulin pada sirkulasi normal. Untuk menjaga euglycemia, pankreas mengkompensasi dengan mensekresi peningkatan jumlah insulin. Namun, peningkatan kadar insulin dapat mengkompensasi aksi insulin yang buruk hanya untuk waktu yang terbatas. Setelah masa kompensasi insulin yang dikompensasi, pra-diabetes atau diabetes akan berkembang, terutama dalam koeksistensi dengan fungsi sel β yang terganggu (Vaag et al., 1992). Faktor lingkungan dan gaya hidup juga mempengaruhi sensitivitas insulin, seperti faktor

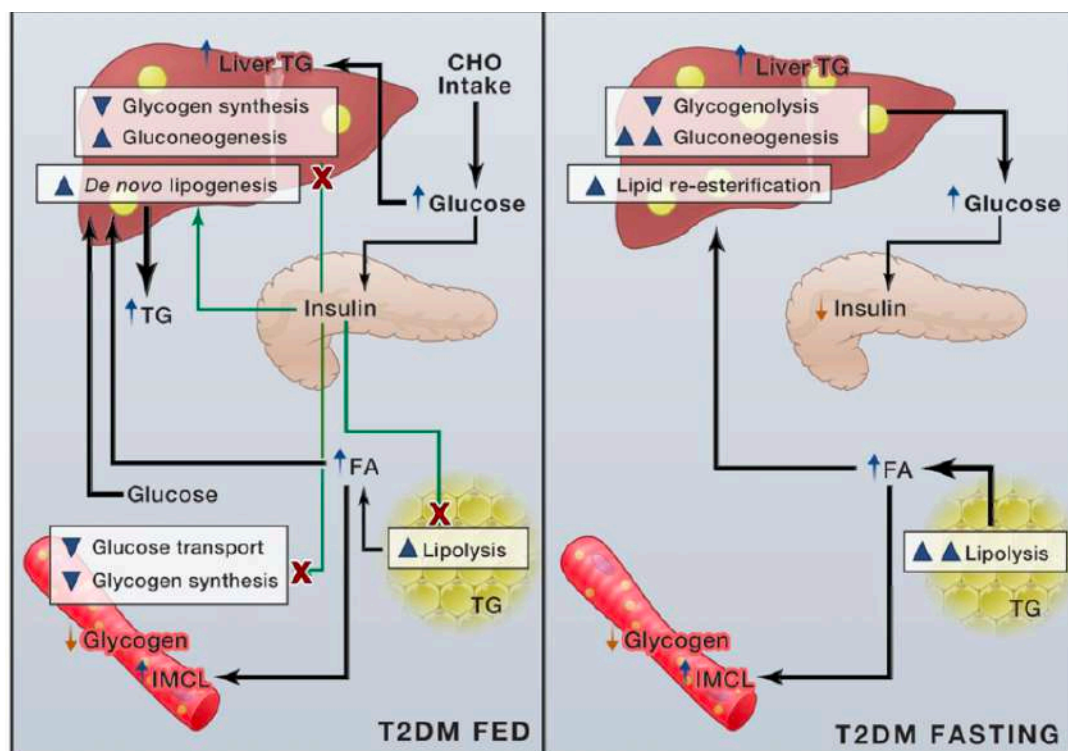
gizi dalam kandungan, diet, aktivitas fisik, merokok, dan terutama obesitas. Obesitas, dan terutama adipositas viseral, sangat terkait dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Insulin memiliki peranan penting dalam penyimpanan zat yang mempunyai kelebihan energi di dalam tubuh. Dalam keadaan karbohidrat yang tinggi, insulin akan menyimpan karbohidrat sebagai glikogen terutama di hati dan otot. Kelebihan karbohidrat yang tidak dapat disimpan sebagai glikogen akan diubah menjadi lemak karena adanya rangsangan dari insulin dan disimpan di jaringan adiposa (Samuel dan Shulman, 2012).

Pada individu normoglikemik, dalam keadaan makan (*feed*), diet karbohidrat (CHO) akan meningkatkan glukosa plasma dan sekresi insulin dari sel β pankreas. Pada otot skeletal, insulin akan meningkatkan transpor glukosa, memungkinkan glukosa masuk dan sintesis glikogen. Di hati, insulin mendorong sintesis glikogen dan *de novo lipogenesis* serta menghambat glukoneogenesis. Pada jaringan adiposa, insulin menekan lipolisis dan meningkatkan lipogenesis. Dalam keadaan puasa (*fasting*), sekresi insulin menurun. Penurunan insulin (dan juga tindakan hormon lain yang tidak digambarkan) berfungsi untuk meningkatkan glukoneogenesis hati dan meningkatkan glikogenolisis (Samuel dan Shulman, 2012). Produksi lipid di hati berkurang sementara lipolisis di adiposa meningkat (gambar 2.7).



Gambar 2.7. Mekanisme Insulin Pada Normoglikemik (Samuel dan Shulman, 2012)

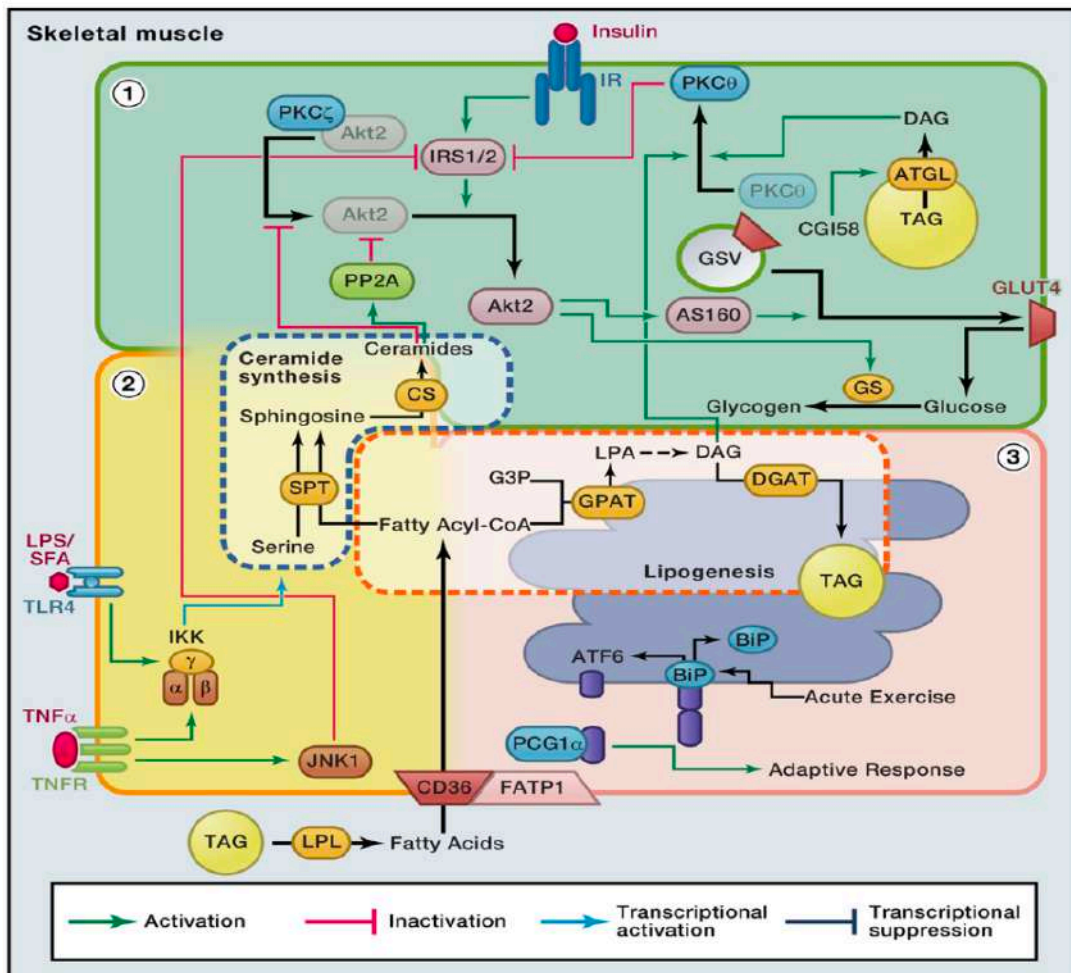
Sedangkan pada individu dengan diabetes tipe 2, akumulasi lipid ektopik akan mengganggu insulin *signaling* (seperti yang digambarkan oleh warna merah "x"). Dengan akumulasi lipid intramyocellular, penyerapan glukosa otot yang dimediasi insulin terganggu. Akibatnya, glukosa dialihkan ke hati. Di hati, akan terjadi peningkatan lipid yang juga mengganggu kemampuan insulin untuk mengatur glukoneogenesis dan mengaktifkan sintesis glikogen. Sebaliknya, lipogenesis tetap tidak terpengaruh dan bersamaan dengan peningkatan distribusi glukosa makanan menyebabkan peningkatan lipogenesis dan memperburuk *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Gangguan kerja insulin di jaringan adiposa memungkinkan peningkatan lipolisis yang akan mendorong esterifikasi kembali lipid di jaringan lain (seperti hati) dan memperburuk resistensi insulin yang lebih lanjut (Samuel dan Shulman, 2012). Ditambah dengan penurunan sel β pankreas akan meningkatkan kondisi hiperglikemia (gambar 2.8).



Gambar 2.8 Mekanisme insulin pada individu diabetes mellitus tipe 2
(Samuel dan Shulman, 2012)

Sensitivitas Insulin di Otot

Otot adalah tempat utama untuk penyerapan glukosa pada orang dengan toleransi glukosa normal, setelah makan, kira-kira sepertiga glukosa terserap oleh hati dan sisanya oleh jaringan perifer, terutama otot skeletal. Mekanisme tersebut digambarkan pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.9 Mekanisme yang Terlibat Dalam Resistensi Insulin di Otot (Samuel dan Shulman, 2012)

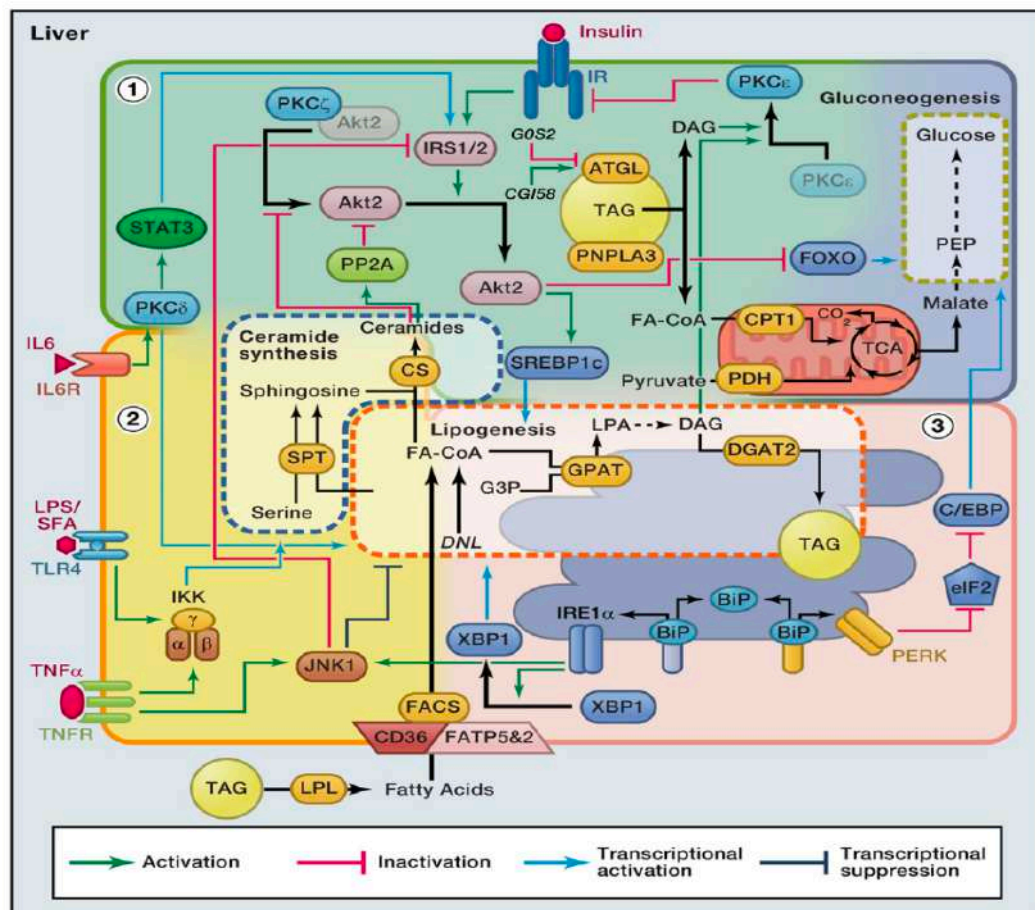
Mekanisme ini dimulai dengan insulin yang mengaktifkan insulin reseptor (IR) tirosin kinase, yang kemudian tirosin memfosforilasi IRS1. Melalui serangkaian langkah-langkah perantara, hal ini menyebabkan aktivasi Akt2. Akt2 diaktivasi, melalui AS160 dan Rab-GTPase yang mempromosikan translokasi vesikel penyimpanan GLUT4 yang mengandung (GSVs) ke membran plasma, yang

memungkinkan masuknya glukosa ke dalam sel, dan mendorong sintesis glikogen melalui glikogen sintase (GS). Jalur pensinyalan sentral ini terhubung ke beberapa jalur seluler lainnya yang ditandai dengan angka 1-3. (1) Area hijau mewakili mekanisme resistensi insulin akibat lipid, terutama diacylglycerol (DAG) - aktivasi PKC α dan penurunan sinyal insulin berikutnya, serta peningkatan PP1 dan peningkatan penyerapan Akt2 oleh PKC ζ . Gangguan aktivasi translokasi GSVs ke membran plasma, mengakibatkan penurunan glukosa. Aktivitas Akt2 yang terganggu juga menurunkan sintesis glikogen yang dimediasi insulin. (2) Area kuning menggambarkan beberapa jalur inflamasi intraseluler-utama, aktivasi IKK, yang dapat mempengaruhi sintesis ceramide, dan pengaktifan JNK1, yang dapat mengganggu sinyal insulin melalui fosforilasi serin IRS1. (3) Area merah muda menggambarkan aktivasi respons *Unfolded Protein Response* (UPR), yang dalam beberapa kasus (seperti latihan ekstrim akut) dapat menyebabkan aktivasi ATF6 dan respons adaptif PGC1 α . Retikulum endoplasma juga mengandung enzim lipogenik utama dan menimbulkan tetesan lipid. Protein yang mengatur pelepasan dari tetesan ini (misal ATGL dan PNPLA3) dapat memodulasi konsentrasi zat antara lipid utama dalam kompartemen sel (Samuel dan Shulman, 2012).

Pada resistensi insulin, penyerapan glukosa yang dirangsang insulin pada otot skeletal sangat terganggu (DeFronzo, 2009; DeFronzo, 2011). Hiperglikemia postprandial merangsang sekresi insulin dari pankreas dan meningkatkan konsentrasi insulin plasma yang merangsang serapan glukosa pada otot skeletal (DeFronzo, 2009). Meskipun mekanisme yang tepat yang menyebabkan perkembangan resistensi insulin pada otot belum sepenuhnya dipahami, kandungan lemak intramyocellar yang meningkat dan metabolit asam lemak terbukti memainkan peran penting dalam perkembangan resistensi insulin pada otot (Lettner dan M. Roden, 2008; K. F. Petersen dan Shulman, 2006; M. Krssak dan M. Roden, 2004). Studi pada manusia dengan normoglikemik telah menunjukkan bahwa peningkatan berat badan akan disertai dengan peningkatan resistensi insulin otot skeletal. Secara kolektif, penelitian ini menunjukkan peran kausal obesitas dalam progresivitas resistensi insulin pada otot skeletal (DeFronzo, 2011).

Sensitivitas insulin di hati

Meskipun hati hanya menyumbang sekitar 30% dari keseluruhan metabolisme glukosa tubuh, resistensi insulin hati memainkan peran penting dalam patogenesis diabetes tipe 2. Pada hati yang resisten terhadap insulin, insulin tidak cukup dapat menghambat dua enzim utama glukoneogenesis (*phosphoenolpyruvate carboxykinase* dan *glukosa-6- fosfatase catalytic subunit*). Akibatnya, terjadi peningkatan produksi glukosa hati dalam keadaan puasa (Samuel dan Shulman, 2012). Mekanisme tersebut digambarkan pada gambar 2.10.



Gambar 2.10. Mekanisme yang Terlibat Dalam Resistensi Insulin di Hati (Samuel dan Shulman, 2012)

Mekanisme yang terlibat dalam resistensi insulin di hati dimulai dengan insulin yang mengaktifkan tirosin kinase insulin (IR) tirosin kinase, yang kemudian tirosin memfosforilasi IRS1 dan 2. Melalui serangkaian langkah perantara, ini mengarah pada aktivasi Akt2. Akt2 dapat mempromosikan sintesis glikogen, menekan glukoneogenesis, dan mengaktifkan lipogenesis de novo (DNL). Jalur

pensinyalan sentral ini terhubung ke beberapa jalur seluler lainnya yang ditandai dengan angka 1-3. (1) Area hijau merupakan mekanisme resistensi insulin akibat lipid-terutama, aktivasi PKC ϵ yang dimediasi gliserol dan penurunan sinyal insulin berikutnya, serta peningkatan pada PP2A dan peningkatan penyerapan Akt2 oleh PKC ζ . Aktivasi yang gagal membatasi inaktivasi FOXO1 dan memungkinkan peningkatan ekspresi enzim glukoneogenesis. Aktivitas Akt2 yang terganggu juga menurunkan sintesis glikogen insulin-dimediasi. (2) Area kuning menggambarkan beberapa jalur inflamasi intraselular-terutama, aktivasi IKK, yang dapat mempengaruhi sintesis ceramide, dan aktivasi JNK1, yang dapat mengganggu lipogenesis. (3) Area merah muda menggambarkan aktivasi UPR yang dapat menyebabkan peningkatan lipogenesis melalui XBP1 dan juga meningkatkan glukoneogenesis melalui C/EBP. Membran ER juga mengandung enzim lipogenik utama dan menimbulkan tetesan lipid. Protein yang mengatur pelepasan dari tetesan ini (Mis, ATGL dan PNPLA3) dapat memodulasi konsentrasi zat antara lipid utama dalam kompartemen sel (Samuel dan Shulman, 2012).

Sensitivitas insulin di jaringan adiposa

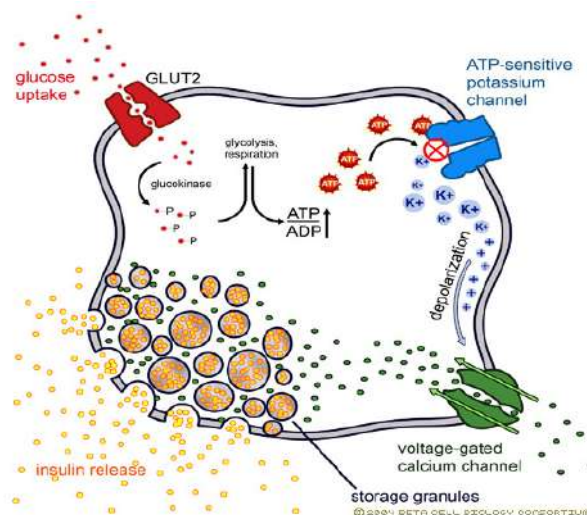
Jaringan adiposa dapat memodulasi metabolisme glukosa tubuh utuh dengan mengatur kadar FFA, dan juga dengan mensekresi adipokin. Resistensi insulin pada jaringan adipose visceral adalah resistensi terhadap efek antilipolitik insulin dan melepaskan jumlah FFA yang berlebihan. Di hati, oksidasi FFA yang terganggu menyebabkan *redirection* FFA menjadi lipid yang terlokalisasi di ER dan sitoplasma, yang mendorong pengembangan steatosis hati dan resistensi insulin hati. Pada otot skeletal, kelebihan beban metabolik dan ketidakaktifan fisik menyebabkan oksidasi FFA yang tidak lengkap, dan zat antara yang diturunkan dari lipid terakumulasi di mitokondria, berkontribusi pada tekanan mitokondria dan resistensi insulin (Muoio, 2008). Selain itu, peningkatan kadar FFA plasma dapat meningkatkan resistensi insulin juga dengan mempengaruhi kaskade sinyal insulin, terutama untuk menghilangkan aktivasi insulin aktivitas PI3K terkait IRS-1 (Dresner et al., 1999).

Sensitivitas insulin di otak

Pengamatan menunjukkan bahwa otak juga merupakan organ sensitif insulin yang penting, meskipun pengambilan glukosa oleh otak bersifat insulin-independen. Studi eksperimental pada tikus telah menunjukkan bahwa sinyal insulin neuronal diperlukan untuk kontrol utuh massa lemak tubuh dan homeostasis glukosa (Porte, et al., 1998). Gangguan sinyal neuronal oleh insulin (dan juga oleh leptin dan sinyal terkait nutrisi) menyebabkan hyperphagia, penambahan berat badan, dan resistensi insulin hati. Salah satu mekanisme yang diusulkan resistensi insulin neuronal adalah terganggunya jalur sinyal IRS-PI3K, yang menengahi tindakan neuronal insulin dan leptin (Schwartz, 2001).

2.3.2. Gangguan Sekresi Insulin

Pelepasan insulin dari sel β pankreas sebagai respons terhadap perubahan konsentrasi glukosa darah merupakan fenomena yang kompleks. Secara singkat, proses ini diprakarsai oleh pengangkutan glukosa ke dalam sel β melalui difusi yang difasilitasi oleh transporter GLUT2. Pada sel β , glukosa dimetabolisme untuk menghasilkan ATP, molekul energi utama, dan rasio ATP / ADP yang meningkat. Ini menginduksi penutupan ATP sensitif K^+ channel di permukaan-sel, dan menyebabkan depolarisasi membran sel. Selanjutnya, kanal voltage-dependent Ca^{2+} dibuka karena depolarisasi, yang memfasilitasi masuknya Ca^{2+} ekstraselular ke dalam sel β . Akhirnya, peningkatan Ca^{2+} sitosolik bebas memicu eksositosis insulin (Gallwitz dan Haring, 2010).



Gambar 2.11 Mekanisme sekresi insulin oleh sel β Pankreas (Gallwitz dan Haring, 2010).

Fungsi sel β tidak dapat dicirikan semata-mata berdasarkan sekresi insulin tanpa mempertimbangkan resistensi insulin yang mendasarinya. Sel β merespons peningkatan konsentrasi glukosa dengan peningkatan sekresi insulin yang bergantung pada sensitivitas insulin di seluruh tubuh. Sesuai dengan hubungan antara sekresi insulin dan sensitivitas insulin adalah *hiperbolic (Hyperbolic Law of Glucose Tolerance)*, dan rasio insulin inkremental terhadap glukosa dibagi dengan resistensi insulin digambarkan oleh konstanta yang dikenal sebagai indeks disposisi, yang disebut "*gold standard*" untuk fungsi sel β . Indeks ini, lebih tinggi pada individu sehat dan rendah pada prediabetes dan diabetes (Bergman, 2007; DeFronzo dan Abdul Ghani, 2011). Studi yang menggunakan berbagai ukuran fungsi sel β telah melaporkan adanya sekresi insulin yang sangat abnormal (sampai 80%) dan penurunan 50% volume sel β pada prediabetes (Bergman, 2013).

2.3.3. Peningkatan Produksi Glukosa Hati

Peningkatan produksi glukosa hepatic akibat glukoneogenesis dan peningkatan glikogenolisis pada hepatosit merupakan mekanisme penting yang berkontribusi terhadap hiperglikemia pada diabetes tipe 2. Produksi glukosa hati diatur oleh insulin dan glukagon, yang memiliki efek berlawanan. Insulin menekan glukoneogenesis dan glikogenolisis, dan peningkatan output glukosa hati yang merupakan konsekuensi dari resistensi insulin di hati. Sebaliknya, glukagon merangsang glukoneogenesis dan glikogenolisis, dan peningkatan sekresi glukagon atau sensitivitas glukagon hati yang dapat menyebabkan disregulasi produksi glukosa (Burcelin, et al., 2008). Hubungan antara toksisitas glukosa dan lipid dengan resistensi insulin telah banyak dipelajari. Penumpukan lipid di hati merupakan mekanisme utama yang terkait dengan resistensi insulin terkait obesitas dan diabetes tipe 2 (J.M. Haus, et al., 2010). Perubahan metabolisme lipoprotein kaya trigliserid merupakan bagian integral dari dislipidemia aterogenik pada individu prediabetes dan diabetes tipe 2, dan ditandai secara khas oleh peningkatan kadar trigliserid dan penurunan HDL (Bergman, 2013). Kandungan trigliserid intramyocellular yang meningkat pada obesitas dan diabetes tipe 2 telah terbukti menjadi prediktor kuat untuk resistensi insulin. Ada beberapa mekanisme dimana zat antara asam lemak dapat menginduksi resistensi insulin. LCFA-CoAs dan DAG dapat mengaktifkan protein kinase C (PKC), terutama isotop baru PKC seperti PKC

yang mengarah pada serin fosforilasi substrat reseptor insulin-1 (IRS-1), yang mengganggu kemampuannya untuk berasosiasi dengan reseptor insulin, dan mengganggu aktivasi PI3K dan sinyal insulin (Muioio et al., 2008; S.Seino et al., 2011; Bergman, 2013).

2.4 Konversi Regresivitas Prediabetes

Prediabetes (atau hiperglikemia intermediate) adalah kondisi yang dinamis, seorang yang mempunyai kadar glukosa darah terkategori prediabetes mempunyai peluang untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes, tetap dalam kondisi prediabetes, atau regresi menjadi normoglikemik. Konversi progresivitas prediabetes sudah banyak ditemukan, tetapi masih sedikit diketahui tentang mekanisme yang mempengaruhi regresivitas prediabetes atau konversi dari prediabetes menjadi normoglikemik. Meningkatkan sensitivitas insulin dan atau menjaga fungsi sel β menjadi cara yang rasional untuk mengendalikan konversi prediabetes menjadi diabetes dan kembali menormalkan glukosa darah atau yang disebut dengan regresivitas prediabetes (Yudkin, 2016).

Pedoman pencegahan diabetes pada kelompok berisiko saat ini menyarankan dilakukan dengan modifikasi gaya hidup terstruktur dengan aktivitas fisik yang ditingkatkan yang bertujuan menurunkan 5-10% berat badan (ADA, 2018). Namun, banyak pasien tidak dapat mengikuti langkah-langkah ini atau memerlukan bantuan tambahan untuk mencapai normoglikemik. Sebuah meta analisis terhadap 13 RCT ($n = 11.600$) menunjukkan bahwa penggunaan obat antidiabetes oral mempunyai asosiasi dengan peningkatan 2 kali lipat yang signifikan secara statistik pada kemungkinan pasien dengan prediabetes mengalami regresi menjadi normoglikemik dibandingkan dengan plasebo; thiazolidinediones dan inhibitor α -glucosidase (Hemmingsen et al., 2016).

Agen farmakologis termasuk metformin, inhibitor glukosidase, orlistat, glukon-seperti peptida 1 (GLP-1) agonis reseptor, dan tiazolidinedion masing-masing telah ditunjukkan untuk mengurangi insiden diabetes pada pasien prediabetes dalam studi beberapa penelitian, tetapi belum ada yang disetujui oleh *Food and Drug Administration AS*. Metformin memiliki basis bukti terkuat dan menunjukkan keamanan jangka panjang sebagai terapi farmakologis untuk pencegahan diabetes (Aroda et al., 2017).

ADA (2018) merekomendasikan metformin untuk orang yang berisiko diabetes dan dengan indeks massa tubuh lebih dari 35, berusia kurang dari 60 tahun, dan wanita dengan diabetes mellitus gestasional sebelumnya (ADA, 2015). Hal ini menunjukkan bahwa faktor risiko untuk diabetes berbeda berdasarkan jenis kelamin, oleh karena itu pencegahan dan pengobatan yang mempertimbangkan gender sangat direkomendasikan. Temuan penelitian Song et al (2016) menunjukkan bahwa dari 334 responden prediabetes, 22,5% diantaranya mengalami regresivitas prediabetes, 48,2% tetap dalam keadaan prediabetes, dan 29,3% berkembang menjadi diabetes. Usia, glukosa 2 jam, trigliserid, status merokok, dan aktivitas fisik pada laki-laki; glukosa puasa, lingkaran pinggang, hipertensi, dan riwayat keluarga diabetes pada wanita, secara signifikan memiliki asosiasi dengan progresivitas diabetes.

2.5 Covariabel Konversi Prediabetes Pada Wanita

Sebagian besar penderita diabetes dan prediabetes tetap tidak terdiagnosis (Perreault, L dan Kristine Færch, 2014). Tes skrining yang direkomendasikan adalah HbA1c, glukosa puasa atau glukosa 2 h, dan diulang setidaknya pada interval 3 tahun; sekali setahun pada mereka yang didiagnosis dengan prediabetes (ADA, 2013). Selama bertahun-tahun, telah dikenali bahwa wanita dengan diabetes berisiko lebih besar untuk mengalami kematian akibat penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan pria. Testosteron dan estrogen mungkin berperan penting dalam progresivitas penyakit kardiovaskular pada wanita dan pria (Barrett et al., 2013; Regensteiner, et al., 2015). Berikut perbedaan risiko dan outcome penyakit kardiovaskular antara pria dan wanita menurut Regensteiner, et al (2015):

Tabel 2.2. Perbedaan faktor risiko dan risiko kardiovaskular pada pria dan wanita diabetes (Regensteiner, et al (2015)

Perbedaan Faktor Risiko	
Hormon : Testosteron	▪ Level testosteron yang tinggi dapat memprediksi insiden penyakit jantung koroner
Obesitas (Indeks Massa Tubuh)	Prevalensi obesitas yang lebih tinggi pada wanita, terutama wanita pascamenopause, dibandingkan pria.
HDL	Wanita cenderung memiliki HDL yang lebih tinggi dibandingkan pria

Hipertensi		<ul style="list-style-type: none"> Wanita dengan diabetes lebih banyak mengalami hipertensi pada usia >60 tahun (pascamenopause) Pria dengan diabetes dan hipertensi berisiko lebih besar mengalami cedera ginjal daripada wanita (mungkin karena perbedaan hormon seks)
Risiko Kardiovaskular		<ul style="list-style-type: none"> Efek yang lebih berat pada wanita dengan diabetes: gangguan vasodilatasi yang tergantung endotelium, dislipidemia aterogenik yang lebih buruk, profil koagulasi prothrombotic, prevalensi sindrom metabolik yang lebih tinggi. Dibandingkan dengan pria, wanita memiliki kontrol yang lebih buruk pada HbA1c dan tekanan darah
Adipositas		Adipositas abdomen mempunyai asosiasi yang lebih kuat terkait dengan mortalitas kardiovaskular pada wanita dibandingkan dengan pria dengan diabetes (populasi Finlandia)
Outcome		
Cardiovascular Disease (CHD)	Heart	<ul style="list-style-type: none"> Wanita dengan diabetes memiliki risiko CHD 2 kali dibandingkan dengan pria. Miokard Infark terjadi lebih awal dan memiliki angka kematian lebih tinggi pada wanita dengan diabetes dibandingkan dengan pria Tingkat revaskularisasi (angioplasti, coronary artery bypass grafting) lebih rendah pada wanita dengan diabetes dibandingkan dengan pria.
<i>Heart Failure</i>		Risiko <i>heart failure</i> lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria
Stroke		<ul style="list-style-type: none"> Pasien stroke laki-laki memiliki prevalensi diabetes yang lebih tinggi daripada pasien stroke wanita. Diabetes adalah faktor risiko stroke yang lebih kuat pada wanita dibandingkan dengan pria.
Peripheral Arterial Disease (PAD)		<ul style="list-style-type: none"> Diabetes adalah faktor risiko yang lebih signifikan untuk mengalami klaudikasi pada wanita dibandingkan dengan pria. Wanita dengan PAD dan diabetes memiliki respon yang kurang baik dalam menjalankan <i>exercise</i> dibandingkan dengan wanita tanpa diabetes dan laki-laki dengan dan tanpa diabetes. Penurunan kelangsungan hidup jangka panjang pada wanita yang mengalami revaskularisasi dan peningkatan angka kematian pascaoperasi terlihat pada wanita tetapi bukan pada pria dengan diabetes.

2.5.1 Profil Lipid (Kolesterol Total, LDL, dan HDL)

Kolesterol total dan LDL meningkat secara signifikan pada prediabetes dibandingkan dengan subyek normoglikemik, sedangkan HDL secara signifikan lebih rendah pada prediabetes dibandingkan dengan subyek normoglikemik (Balgi et al, 2017). Hal tersebut konsisten dengan yang ditemukan pada populasi Korea (Kim et al, 2013). Perbedaan jenis kelamin dalam distribusi lemak telah diketahui, wanita umumnya mempunyai lebih banyak SAT (*Subcutaneous Adipose Tissue*), sedangkan laki-laki mempunyai lebih banyak VAT (*Visceral Adipose Tissue*). SAT dihubungkan secara bermakna dengan trigliserid yang lebih tinggi dan kadar kolesterol HDL yang lebih rendah pada wanita diabetes (Scheur et al, 2015).

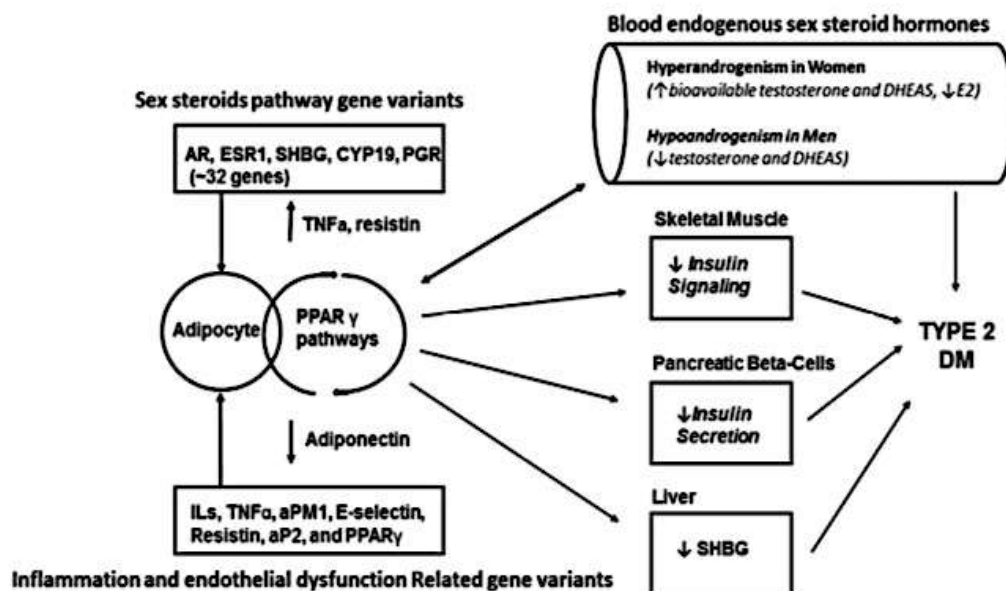
2.5.2 Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik

Tekanan darah wanita lebih rendah dibandingkan pria, tetapi wanita menopause lebih banyak hipertensi dibandingkan pria dengan usia yang sebanding (Lima, et al., 2012). Hipertensi adalah kejadian umum pada individu dengan diabetes dan dalam perkembangan usia terdapat perbedaan berdasarkan jenis kelamin (de Burgos, et al., 2014). *Western New York Health Study*, menemukan bahwa indikator terkuat dalam perkembangan hipertensi adalah gangguan glukosa puasa dan kenaikan berat badan setelah usia 25 tahun (Donahue, et al., 2014).

Pada follow up 5 tahun, dalam populasi Cina, wanita yang mempunyai gangguan glukosa puasa cenderung lebih awal menderita diabetes jika mereka memiliki hipertensi. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk hipertensi pada diabetes mellitus belum sepenuhnya dijelaskan. Namun, ada interaksi yang kuat antara obesitas, hipertensi, dan diabetes. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa obesitas dikaitkan dengan aktivasi sistem saraf simpatik, yang dimediasi terutama oleh aktivasi reseptor pro-opimelanocortin-melanocortin 3/4. Leptin, yang diproduksi oleh adiposit, dan telah terbukti salah satu faktor yang mengatur ulang sistem reseptor pro-opimelanocortin-melanocortin 3/4 (Hall, et al., 2010; Regensteiner, et al., 2015).

2.5.3 Obesitas

Obesitas telah lama diketahui berhubungan dengan kadar androgen dan testosteron yang lebih tinggi: serta rasio estradiol pada wanita, secara klinis, wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS) ditandai dengan hyperandrogenisme, adipositas, dan anovulasi; sebaliknya, pria dengan sindrom Klinefelter memiliki kadar androgen yang lebih rendah, intoleransi glukosa, dan sering obesitas. Secara umum, wanita dengan nilai glukosa darah puasa awal yang lebih tinggi dan BMI yang lebih tinggi lebih mungkin menerima respons klinis untuk mengalami progresivitas diabetes yang lebih tinggi (Nichols et al, 2007). Perbedaan jenis kelamin berperan dalam mempengaruhi efek obesitas terhadap perkembangan hasil kardiometrik, seperti diabetes tipe 2. Jalur tersebut mungkin melibatkan hormon steroid seks dan sitokin yang berasal dari adiposit (Chen, et al., 2012; Liu dan Qi, 2017). Berikut mekanisme yang menghubungkan reproduksi, imunitas, dan metabolisme dalam patogenesis diabetes (Liu dan Qi, 2017) :



Gambar 2.12 Mekanisme yang menghubungkan reproduksi, imunitas, dan metabolisme dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 2

Keterangan :

AR, androgen reseptor; CYP19, aromatase; DHEAS, dehydroepiandrosteronesulfate; E2, estradiol; ESR1, reseptor estrogen α ; PPAR γ , peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor γ ; SHBG, globulin pengikat hormon seks; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL, interleukin; aPM1, transkrip gen adiposa paling banyak 1; aP2, protein adipocyte 2; PRG, progesteron; Tipe 2 DM, Tipe 2 Diabetes Mellitus.

2.5.4 Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga positif diabetes tipe 2 memberikan risiko lebih dari 2x untuk menderita diabetes pada keturunannya, riwayat ini dihubungkan dengan patofisiologi diabetes. Hasil penelitian Wagner et al (2013) menunjukkan bahwa riwayat keluarga memiliki hubungan dengan kejadian prediabetes pada individu yang tidak obesitas. Glukosa darah puasa terganggu secara dominan berhubungan dengan resistensi insulin hati sementara toleransi glukosa terganggu dihubungkan dengan resistensi insulin otot serta gangguan sekresi insulin.

Riwayat keluarga diduga mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan resistensi insulin hati (Wagner et al, 2013). Riwayat keluarga (khususnya FH1) dikaitkan dengan peningkatan risiko kelebihan berat badan atau obesitas dan dengan kerentanan yang lebih besar terhadap konsekuensi negatif peningkatan lemak tubuh (Cederberg et al, 2014). Riwayat keluarga pernah mengalami diabetes merupakan faktor risiko utama prediabetes untuk keturunannya (Liberty dan Kodim, 2016). Riwayat keluarga adalah cerminan fakta bahwa ia juga mengubah lingkungan, praktik budaya, dan perilaku yang dimiliki oleh kerabat dekat. Sudah cukup banyak penelitian menunjukkan bahwa memiliki satu atau lebih kerabat tingkat pertama dengan diabetes akan meningkatkan risiko diabetes dibandingkan dengan seseorang tanpa keluarga tersebut. Perkiraannya bervariasi, namun kemungkinannya berkisar antara dua sampai enam kali (Valdez, 2009). Namun, studi asosiasi genom besar telah dilakukan dan hanya bisa menjelaskan ~ 10% risiko (Zeggini et al, 2008). Hal tersebut dapat disebabkan oleh varian gen yang tidak teridentifikasi dan atau faktor epigenetik (Cederberg et al, 2014).

2.5.5 Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik bermanfaat untuk pencegahan banyak penyakit kronis. Sebuah meta-analisis penelitian prospektif menemukan bahwa berbagai jenis aktivitas fisik bermanfaat untuk pencegahan diabetes, dan risiko diabetes menurun sebesar 15% untuk 20 jam / minggu jika aktivitas fisik dilakukan pada waktu luang (D.Aune et al, 2015). Beberapa uji klinik juga melaporkan bahwa aktivitas fisik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa dan kemudian menunda timbulnya diabetes pada subyek dengan pradiabetes (S.K.Malin et al,

2012; Wang et al, 2017). Ada beberapa mekanisme yang mendasari hubungan antara aktivitas fisik dan risiko prediabetes.

Pertama, aktivitas fisik dapat meningkatkan keseimbangan energi dan mencegah obesitas (K.Farni et al, 2014; A.Diaz et al, 2015; Wang et al, 2017). Kedua, aktivitas fisik dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin pada orang dengan dan tanpa diabetes secara langsung, karena aktivitas fisik jangka panjang dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 (Wang et al, 2017). Faktor reproduksi wanita, seperti menarche dini, jumlah gestasi, riwayat keguguran, dan menopause dini, berhubungan dengan kesehatan kardiovaskular yang rendah (Cao X et al, 2015; Laakkonen et al, 2017). Asosiasi yang merugikan dari faktor reproduksi individual ini dapat dimediasi oleh aktivitas fisik yang rendah (Laakkonen et al, 2017). Misalnya, paritas tinggi telah dikaitkan dengan penghalang aktivitas fisik lainnya atau kekurangan waktu (Im EO, 2008). Dengan demikian, mungkin saja berbagai peristiwa kehidupan terkait reproduksi wanita mulai dari menarche hingga menopause berkontribusi membuat wanita memiliki aktifitas fisik rendah yang kemudian akan mempercepat progresivitas penyakit kronik seperti diabetes mellitus.

2.5.6 Profil Kesehatan Reproduksi

a. Usia Menarche

Usia saat menarche merupakan indikator pematangan dan waktu pubertas pada anak perempuan. Usia menarche telah turun dari rata-rata 17 tahun sejak abad kesembilan belas, sampai 13 tahun rata-rata di banyak negara Eropa (Dreyfus, et al., 2012). Efek ini mungkin disebabkan oleh perubahan lingkungan sosioekonomi dan demografis, yang mungkin terjadi karena perubahan pola nutrisi dan olahraga (He C, et al., 2010). Nurses' Health Study menunjukkan peningkatan risiko diabetes tipe 2 pada wanita dengan menarche dini, dengan efek lebih kuat pada wanita yang lebih muda dari pada yang lebih tua, dan efek ini tampaknya dimediasi melalui adipositas dewasa yang berlebihan (Chen, et al., 2016). Jalur risiko antara usia menarche dengan diabetes di luar adipositas yang berlebihan (He C, et al., 2010; Chen, et al., 2016). Jalur potensial yang mungkin adalah pertumbuhan dan adipositas yang berlebihan di masa kanak-kanak yang mengarah ke menarche dini, yang pada

gilirannya dikaitkan dengan akumulasi jaringan adiposa yang lebih besar yang meningkatkan risiko peningkatan kadar glukosa darah dan resistensi insulin. Hal ini mencerminkan kegemukan tubuh anak-anak yang lebih tinggi pada anak perempuan dengan menarche dini yang mengindikasikan bahwa BMI mungkin berada pada jalur kausal dari asosiasi ini (Schoenaker dan Gita, 2016).

b. Metode Kontrasepsi

Prevalensi diabetes mellitus meningkat secara dramatis di seluruh dunia, mengakibatkan semakin banyak wanita usia subur yang terkena diabetes tipe 1 atau tipe 2. Selama bertahun-tahun, kekhawatiran telah diangkat mengenai kemungkinan adanya hubungan antara kontrasepsi hormonal dan berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, kanker payudara, dan disfungsi metabolik seperti diabetes mellitus (Kramer et al, 2014). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan peningkatan kadar glukosa serum, insulin, dan profil lipid (Kjos et al, 1998; Visser et al, 2013; Kramer et al, 2014). Studi Kramer et al (2014) memberikan bukti bahwa metode kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko wanita terhadap gestasional diabetes pada kehamilan berikutnya, bahkan setelah diadjusted dengan usia, ras, pendidikan dan pendapatan ibu, status perkawinan, dan jenis perawatan prenatal yang diterima.

Diab (2000) juga menyelidiki dua metode kontrasepsi yakni, Norplant® (implan yang mengandung levonorgestrel) dan depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) yang diberikan melalui suntikan. Dari uji coba klinis tersebut, mereka menyimpulkan bahwa Norplan menyebabkan sedikit perubahan metabolik yang merugikan (yang menurunkan lipid lipoprotein total, dan trigliserida yang tidak berubah). Sebaliknya, DMPA dikaitkan dengan hasil yang tidak menguntungkan karena gula darah puasa dan total dan LDL lipids meningkat; HDL menurun, dan trigliserid tetap bertahan. Studi klinik lainnya mengenai penggunaan kontrasepsi pada wanita diabetes adalah studi yang membandingkan LNG-releasing IUDs versus Copper IUDs, hasil studi menemukan bahwa metabolisme glukosa tetap stabil selama intervensi

(Grigoryan et al, 2006; Rogovskaya et al, 2005). Meskipun demikian, sebagian besar penelitian masih belum dapat mencapai konsensus mengenai efek jangka panjang kontrasepsi dan peningkatan risiko diabetes.

c. Riwayat Melahirkan Bayi >4kg

Bayi baru lahir dengan berat >4kg biasa disebut dengan fetal makrosomia, 15-45% lahir dari ibu dengan Gestasional Diabetes Mellitus (GDM) (dibandingkan dengan 12% bayi yang lahir dari ibu normal) (Kc, Shakya, & Zhang, 2015). Gestasional Diabetes Mellitus (GDM) dikaitkan dengan risiko akan menderita diabetes yang cukup besar di kemudian hari. GDM bersama dengan preeklampsia, diklasifikasikan sebagai faktor risiko utama CVD pada wanita (Mosca, et al., 2011).

Dalam sebuah studi retrospektif, wanita dengan riwayat GDM lebih cenderung mengalami kejadian kardiovaskular dan mengalaminya pada usia dini daripada wanita tanpa riwayat GDM (Carr, et al., 2006; Regensteiner, et al., 2015). Dalam sebuah studi di Swedia yang menggunakan data registri kesehatan, wanita dengan riwayat GDM memiliki OR 1,51 (95% CI, 1,07-2,14) untuk CVD, walaupun analisisnya tidak disesuaikan untuk DM (Pallardo, et al., 2003).

Dibandingkan dengan wanita dengan kehamilan yang sehat, wanita dengan riwayat GDM lebih sering memiliki faktor risiko kardiovaskular, termasuk hipertensi dan perubahan kadar HDL-C dan trigliserida yang tidak baik (Pallardo, et al., 2003; Rivero, et al., 2007; Regensteiner, et al., 2015). Wanita dengan riwayat GDM memiliki resistensi vaskular yang lebih besar, curah jantung yang lebih rendah, dan ketebalan intima-media yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tanpa riwayat GDM (Bo, et al., 2007).

Teori-teori di atas mendukung bahwa penelitian spesifik terhadap jenis kelamin sangat penting dalam menjelaskan etiologi prediabetes dan diabetes tipe 2 dalam rangka mengembangkan strategi pencegahan dan terapi yang ditargetkan untuk hasil yang lebih baik. Dengan fokus terhadap populasi wanita sebagai populasi yang lebih berisiko tidak hanya akan memperbaiki kesehatan wanita selama masa reproduksi dan di masa depan, namun dapat memperbaiki kesehatan generasi mendatang.

2.6 Marker *Surrogate* Resistensi Insulin pada Prediabetes

Progresivitas prediabetes meliputi banyak faktor termasuk genetika, resistensi insulin, defek sekresi insulin, glukotoksitas, lipotoksitas, pelepasan incretin yang terganggu, stres oksidatif, dan penurunan massa β . Beberapa marker yang telah diteliti yang dirangkum oleh Dorcely et al (2017) adalah:

Tabel 2.4 Karakteristik Biomarker untuk Pradiabetes, Diabetes, dan Komplikasinya

Traditional Biomarkers					
Biomarker	Mechanism of Action	Sensitivity and Specificity	Advantages	Disadvantages	Association with dysglycemia
1. HbA1c	HbA1c forms when glucose attaches to the amino-terminal group of the β subunit of hemoglobin	<p>Diabetes When HbA1c $\geq 6.5\%$ compared to FPG FPG ≥ 126mg/dL (7.0 mmol/L) and 2-hour plasma glucose ≥ 200mg/dL (11.1 mmol/L) Sensitivity: 0.589 Specificity: 0.960</p> <p>Prediabetes HbA1c $\geq 5.7, >6.5$ for prediabetes Sensitivity: 0.354 Specificity: 0.834</p>	<p>Increased HbA1c levels are associated with Increased morbidity and mortality</p> <p>More reliable biomarker of chronic glycemia</p> <p>HbA1c correlates with greater convenience, greater pre-analytical stability, and less day to-day perturbation during periods of stress and illness</p>	<p>HbA1c has moderate sensitivity in diagnosing diabetes when compared to OGTT and FPG</p> <p>No consensus which cut-off points for HbA1c would be most sensitive</p> <p>HbA1c threshold for prediabetes does not consider ethnicity, BMI and age, all of which may significantly alter HbA1c levels</p> <p>HbA1c is not always a reliable measure of average circulating glucose levels</p> <p>Change in production rate or circulating life span of red blood cells affect HbA1c levels, as well as hemoglobin variants such as HbS, HbC, HbDm and HbE</p>	HbA1c is a reflection of chronic glycemia
2. FA	FA is a Ketoamine created by glycosylation of total serum proteins, primarily albumin	<p>Diabetes 2.5 mmol/L for diabetes (FPG >7 mmol/L or HbA1c $\geq 6.5\%$) Sensitivity: 0.82 Specificity: 0.94</p> <p>Prediabetes Limited data</p>	<p>FA reflects average blood glucose concentration over the previous 1-4 weeks</p> <p>FA is especially beneficial in conditions that affect hemoglobin status or rate of erythrocyte turnover</p> <p>FA is cost-effective, simple, and convenient, as it does not require fasting</p>	<p>FA has higher within-subject variation and falsely low levels in conditions leading to rapid albumin turnover</p> <p>Not all studies have found that mean serum FA levels are useful for prediabetes screening</p>	Fa increases in states of high glucose concentrations

3. GA	Glycosylation of albumin and measured by the ratio of GA to total albumin	<p>Diabetes When GA is $\geq 15.5\%$ Sensitivity: 0.83 Specificity: 0.83</p> <p>Prediabetes When GA $\geq 13.35\%$ for prediabetes Sensitivity: 0.41 Specificity: 0.71</p> <p>The combination of GA with HbA1c can predict prediabetes with greater sensitivity than HbA1c alone</p>	<p>GA is a superior index of glycemic control than HbA1c in patients with renal failure, hemolytic anemia, and those receiving blood transfusions</p> <p>GA is preferred over FA in clinical conditions that result in protein loss such as nephrotic syndrome, liver disease, and thyroid disease</p> <p>GA may be artificially low in individuals with increased BMI, body fat mass, and visceral adiposity</p>	<p>Inaccurate when there are changes in albumin turnover</p> <p>Falsely lower levels in obesity</p>	Serum GA is Associated with prediabetes and diabetes
4. OGTT	Measures fasting and 2-hour plasma glucose levels	<p>Diabetes Sensitivity: 0.93</p> <p>Prediabetes Sensitivity: 0.811</p>	<p>OGTT is more strongly correlated with IR and secretion than HbA1c</p> <p>OGTT provides important information with regard to risk that HbA1c or FPG cannot</p>	<p>OGTT is variable, invasive, and time consuming.</p> <p>It is inconvenient because it requires fasting and shows day-to-day perturbation during periods of stress and illness.</p>	<p>Elevated FPG and 2-hour levels are associated with prediabetes and diabetes</p> <p>Plasma 1.5 AG levels are lowered in subject with prediabetes and diabetes compared with subjects with normoglycemia.</p>
5. 1,5 AG	1,5 AG is a dietary monosaccharide. Plasma concentrations are inversely correlated with plasma glucose	<p>Diabetes When 1,5 AG $> 17 \text{ mcg/mL}$ for diabetes defined by optimal HbA1c $> 6\%$ cutoff Sensitivity: 0.96 Specificity: 0.88</p> <p>Prediabetes Data not available</p>	<p>1,5 AG is a useful biomarker as it reflects glucose levels within the past 10-14 days</p> <p>It is stable, replicable, and less costly compared to other glycemic diagnostic tests</p>	<p>Plasma 1.5 AG Levels can change based on dietary habits, sex and race</p> <p>Levels are also affected by renal hemodynamics or treatment with SGLT₂ inhibitors</p>	Plasma 1.5 AG levels are lowered in subject with prediabetes and diabetes compared with subjects with normoglycemia

Novel biomarkers		
Biomarker	Mechanism of Action	Associations with dysglycemia and complications
6. Adiponectin	Adiponectin is derived from adipose tissues and exhibits insulin-sensitizing, anti-inflammatory, and anti-atherogenic properties, it is an independent predictor of diabetes	<p>Lower levels of adiponectin are associated with increased IR and obesity, while higher levels have been related to lifestyle intervention groups in diabetes prevention trials</p> <p>Adiponectin levels are inversely related to the risk of incident prediabetes, independent of ethnic or sex differences</p> <p>Adiponectin levels were directly correlated with insulin sensitivity and indirectly correlated with insulin secretion</p>

7. FetA	FetA is a hepatic secretory glycoprotein that has been proposed to promote lipid-induced IR through the TLR4-inflammatory signaling pathway, resulting in production of inflammatory cytokines	FetA correlates with increased risk of developing T2DM and associated complications
8. α-HB	α -HB is an organic acid byproduct produced during the synthesis of α -KB, a product of amino acid catabolism (thereonine and methionine) and glutathione anabolism (cystine formation pathway) in hepatic tissue	IR, increased oxidative stress, and lipid oxidation may cause chronic shift in glutathione synthesis leading to elevated α -HB levels α -HB was found to be significantly associated with IR independent of sex, age, BMI, and collection site IR was associated with reductions in glycine and serine, which are upstream of α -KB
9. L-GPC	L-GPC is a metabolite formed by the enzyme phospholipase A2 in the liver and by the lecithin-cholesterol acyltransferase in the circulation, Phospholipase A2 activity is increased during inflammation	L-GPC is a negative predictor of T2DM progression
10. Lp(a)	Lp(a) is a lipoprotein subclass that contributes to atherogenesis	Lp(a) has a inverse relationship with prevalence of prediabetes and T2DM
11. Triglycerides	Ester derived from glycerol and three fatty acids	Associated with β -cell dysfunction and reduced insulin secretion in subjects with prediabetes ^{94,96}
12. HDL	A major lipoprotein	HDL-C promotes insulin secretion Low HDL-c concentration may lead to progression from prediabetes to diabetes Increased proportion of small HDL3 over HDL-C in subject with prediabetes Decreased proportion of HDL-LpPLA ₂ in prediabetes
13. Ceramide	Lipid molecules	Positively associated with prediabetes and T2DM
14. Ferritin and transferrin	Ferritin is an intracellular protein that stores and releases iron	Elevated serum ferritin and transferrin saturation have been strongly associated with increased risk of prediabetes and diabetes. Iron has properties that contribute to IR such as production of highly active radical formation, damage to DNA and cell membrane integrity, and β -cell oxidative stress leading to decreased insulin secretory capacity, and interference with glucose uptake in skeletal muscles and adipocytes. Moreover, catalytic iron stimulates the formation of reactive oxidative species, hepatic dysfunction, and β -cell apoptosis, all of which contribute to IR
15. MBL-associated serine proteases	MBL-associated serine proteases are important enzymes for innate immune responses and activation of the lectin pathway of the complement system.	MASPI has been shown to positively correlate with prediabetes, diabetes, and CVD
16. THBSI	THBSI directs formation of multiprotein complexes that modulate cellular phenotype (e.g., stimulates/inhibits migration of vascular smooth muscle cells or endothelial cells, respectively)	THBSI positively associated with: Higher prediabetes prevalence Increased IR Increased 2-hour glucose Adipose inflammation and metabolic dysregulation in obesity and type 2 diabetes

17. GPLDI	<p>GPLDI has a postulated role in the insulin-mimetic signaling pathway of glycosylphosphatidylinositol compounds, though the exact mechanism is not known</p> <p>GPLDI cleavage generates second messengers that can act as insulin-mimetic molecules</p>	
18. Acyl-carnitine	<p>Acyl-carnitine interact with NF-κB, which promotes inflammation and IR</p> <p>The precise role acyl-carnitines play has not yet been elucidated</p>	
19. miRNA	<p>MiRNA are involved in cell growth, differentiation, proliferation, and death</p> <p>Specific miRNAs miR-192 regulates the tumor protein p53 miR-193b involved in brown adipocyte differentiation and inflammation reduction miR-15a thought to directly inhibit uncoupling protein-2 gene expression, leading to increased oxygen consumption and reduced ATP generation, thus promoting insulin synthesis Others thought to play a role in β-cell function</p>	<p>Many miRNAs have been found to be elevated in individuals with prediabetes</p> <p>miR-192 and 193b associated with subjects with iFG and iGT; associated with high triglyceride levels and fatty liver index Other miRNAs play a role in insulin production, secretion, and regulation</p>
20. CRP	<p>Derived from iL-6-dependent hepatic biosynthesis</p> <p>Primary marker of acute phase response</p>	<p>Associated with type 2 diabetes and iR</p> <p>Found to be associated with prediabetes</p> <p>CRP found more elevated in subjects who had prediabetes and iR than those with prediabetes but insulin sensitive</p>
21. IL-6	<p>iL-6 cytokines exhibit immunoregulatory actions and are involved in glucose homeostasis and metabolism through action on pancreatic β-cells, adipocytes, hepatocytes, and skeletal muscles</p>	<p>Associated with type 2 diabetes and iR</p>
22. WBCs	<p>wBC count is a marker of immunity and inflammation</p> <p>NLR is an indicators of subclinical inflammation and microvascular and macrovascular complications in diabetes</p>	<p>wBC count has been predictive of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • worsening insulin action • Secretory function and T2DM • Coronary heart disease • Higher 1-hour post-load glucose level
23. Fibrinogen	<p>Fibrinogen actions affect blood viscosity, platelet aggregation, and fibrin formation</p>	<p>Fibrinogen associated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prediabetes and weakly associated with diabetes • Higher 1-hour post-load glucose level <p>atherosclerosis</p>
24. PAI-1	<p>Marker of reduced fibrinolysis</p> <p>Decreased activity leads to defective coagulation</p>	<p>independent predictor of diabetes</p>
25. IL-18	<p>iL-18 increases during hyperglycemia</p>	<p>Associated with increased risk of T2DM</p> <p>increased iL-18 correlated with progression from prediabetes to diabetes</p>
26. IL-1RA	<p>IL-1RA is an anti-inflammatory marker elevated when iL-1 pathway induced by glucose and free fatty acids during overfeeding</p>	<p>Associated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decreasing insulin sensitivity • Temporary increasing β-cell function • elevated in prediabetes and diabetes

Abbreviations: HbA1c, hemoglobin A1c; FPG, fasting plasma glucose; BMI, body mass index; FA, fructosamine; GA, glycated albumin; iR, insulin resistance; I, 5 AG, I, 5 anhydroglucitol; FetA, fetuin-A; TLR4, toll-like receptor 4; T2DM, type 2 diabetes mellitus; α -HB, alpha-hydroxybutyrate; α -KB, α -ketobutyrate; L-GPC, L-alpha glycerylphosphorylcholine; Lp(a), lipoprotein(a); HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HDL-LpPLA₂, HDL-associated lipoprotein-associated phospholipase A2; MBL, mannose binding lectin; CVD, cardiovascular disease; THBS1, thrombospondin 1; GPLDI, glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D1; NF- κ B, nuclear factor- κ B; miRNA, microRNA; iFG, impaired fasting glucose; iGT, impaired glucose tolerance; CRP, C-reactive protein; iL, interleukin; wBC, white blood cell; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; IL-1RA, IL-1 receptor antagonist; SGLT₂, sodium-glucose co-transporter 2.

2.7 Triglyceride Glucose Index (TyG Index)

Prevalensi prediabetes yang tinggi di masyarakat membutuhkan perhatian yang khusus. Metode yang efektif dan efisien untuk memprediksi progresivitas prediabetes di komunitas sangat diperlukan untuk mengurangi risiko terjadinya diabetes dan komplikasinya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa resistensi insulin dapat menjadi salah satu fokus dalam memprediksi konversi progresivitas prediabetes. *Hiperinsulinemic–euglycemic clamp* adalah *gold standard* untuk mengukur sensitifitas insulin. Namun karena teknik ini mahal, perlu banyak waktu, dan perhatian intensif, menjadikan teknik ini kurang praktis.

Beberapa pemeriksaan alternatif seperti frequently sampled (FSIVGTT), insulin tolerance test (ITT), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA), Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR), dan Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) juga masih membutuhkan biaya yang tinggi jika digunakan pada komunitas. HOMA-IR lebih sering digunakan dalam menentukan sensitivitas insulin, namun jika digunakan untuk komunitas besar dalam program skrining masyarakat suatu negara tetap tidak efisien, termasuk Indonesia yang masih terkategori dalam negara berkembang. Identifikasi biomarker tambahan perlu dieksplorasi mengingat bahwa setiap biomarker tunggal mungkin juga memiliki keterbatasan yang melekat. Oleh karena itu, menggabungkan beberapa biomarker mungkin lebih tepat mengidentifikasi mereka yang berisiko tinggi untuk mengalami konversi atau regresi prediabetes, yakni gabungan antara trigliserid puasa dan glukosa darah puasa.

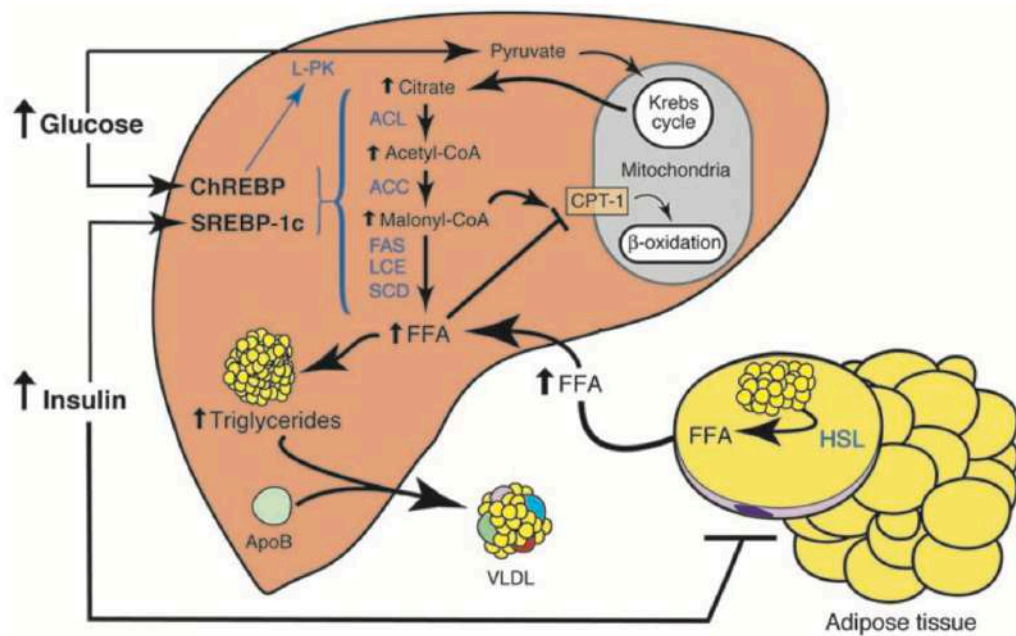
Hasil penelitian González et al (2016) nilai prediktif indeks TyG lebih tinggi daripada FPG (*Fasting Plasma Glucose*) dan trigliserid pada subjek dengan normoglikemik pada awal pengamatan. Temuan ini menyoroti kegunaan indeks sederhana ini untuk mengidentifikasi individu dengan risiko awal terkena diabetes 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 Guerreiro- 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 visceral 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 visceral dianggap memainkan peran penting dalam patogenesis resistensi insulin: asam lemak yang disintesis pada jaringan adiposa visceral 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).

Gambar 2.13 menjelaskan bahwa pada adiposit, resistensi insulin meningkatkan aktivitas lipase sensitif hormon (HSL), meningkatkan lipolisis trigliserid dan FFA ke hati. FFA dapat dioksidasi dalam mitokondria untuk membentuk ATP atau diesterifikasi untuk menghasilkan trigliserid. Di hati, hiperinsulinemia menginduksi ekspresi SREBP-1c, yang menyebabkan aktivasi transkripsi semua gen lipogenik. Bersamaan, hiperglikemia mengaktifkan ChREBP, yang secara transkripsi mengaktifkan L-PK dan semua gen lipogen. Tindakan sinergis SREBP-1c dan ChREBP secara koordinatif mengaktifkan mesin enzimatik yang diperlukan untuk konversi kelebihan glukosa ke asam lemak. Konsekuensi peningkatan sintesis asam lemak adalah peningkatan produksi

malonil- CoA, yang menghambat CPT-1, protein yang bertanggung jawab untuk transportasi asam lemak ke dalam mitokondria. Jadi, dalam pengaturan resistensi insulin, FFA yang memasuki hati dan yang berasal dari de novo lipogenesis, secara khusus akan diesterifikasi menjadi trigliserid (Browning dan Jay D. Horton, 2017).



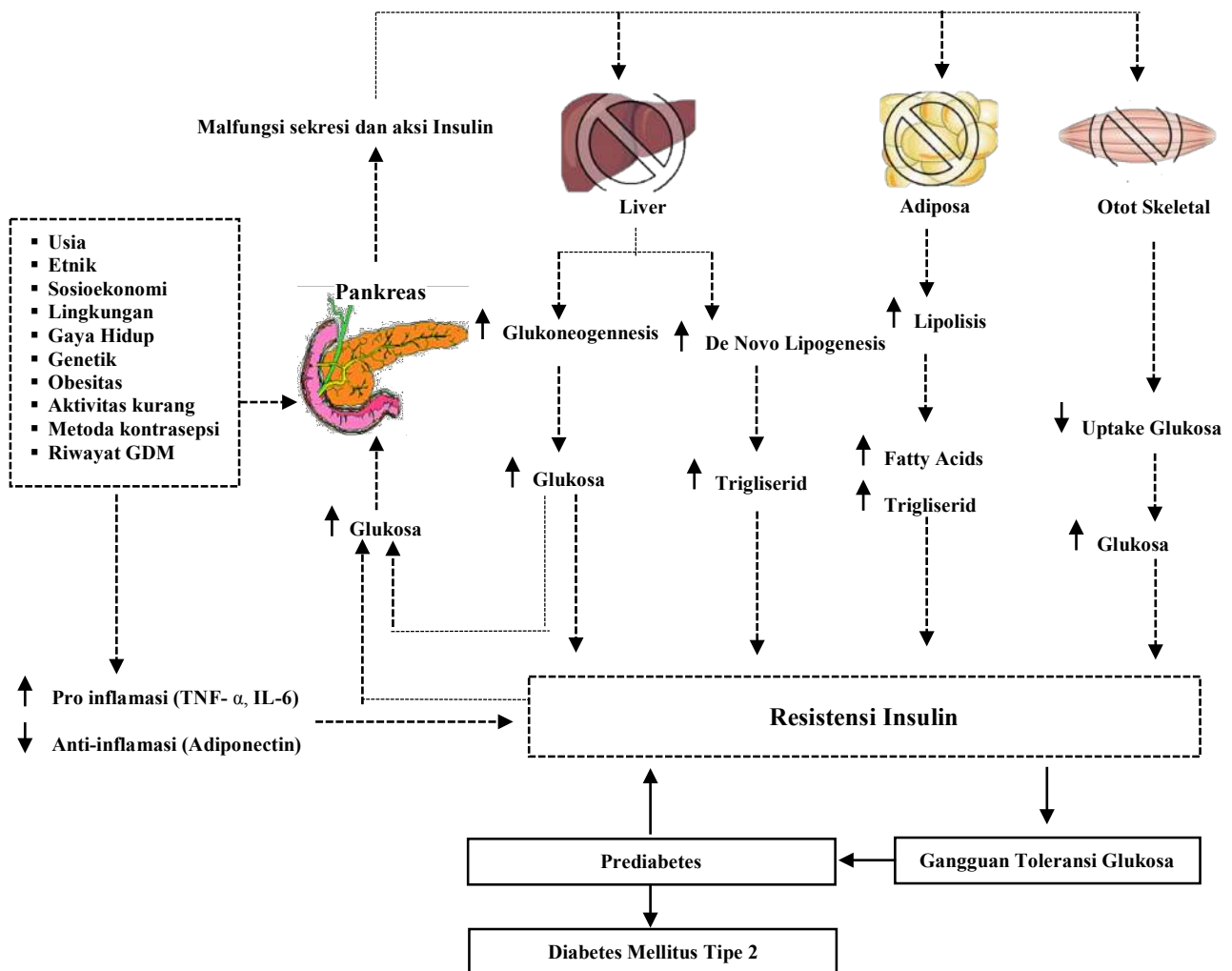
Gambar 2.13 Perubahan metabolik menghasilkan akumulasi trigliserid hepatic pada resistensi insulin (Browning dan Jay D. Horton, 2017).

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS, DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka mengenai dukungan teoritis TyG Index dapat menjadi marker konversi prediabetes pada wanita usia reproduktif, dirumuskan kerangka teori sebagaimana pada gambar 3.1 di bawah ini.



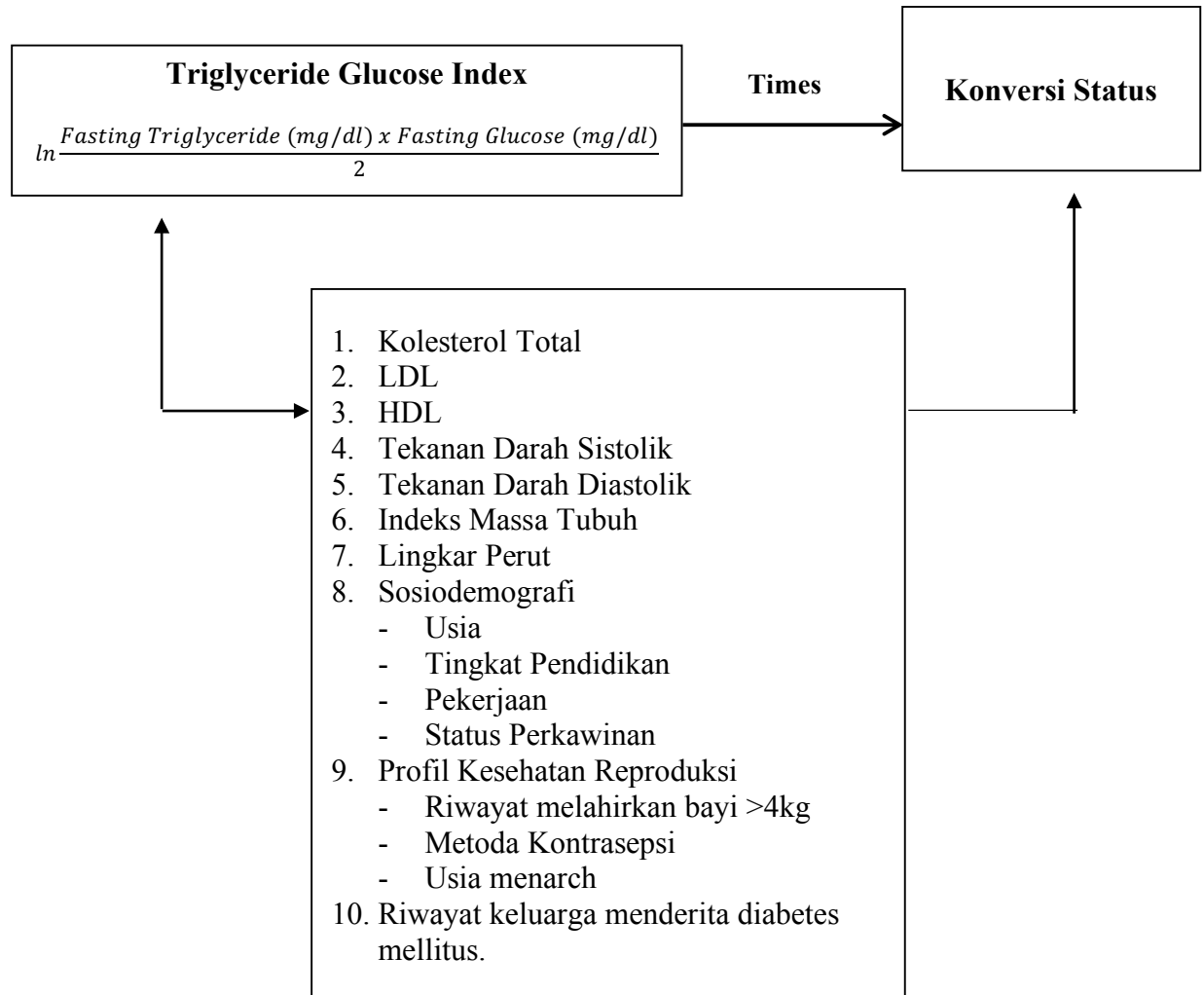
Bagan 3.1. Kerangka Teori Penelitian

Sumber :

(Bergman, 2007; DeFronzo dan Abdul Ghani, 2011; Samuel dan Shulman, 2012; PERKENI, 2015; Browning dan Jay D. Horton, 2017; Liu dan Qi, 2017).

3.2 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini disajikan pada bagan 3.2 di bawah ini:



Gambar 3.2. Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Triglyceride Glucose Index (TyG Index) memiliki nilai prediksi yang tinggi dan dinamis pada setiap pengukuran terhadap konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, dan regresi prediabetes menjadi normoglikemik yang spesifik pada populasi wanita urban usia reproduktif.

3.3 Definisi Operasional

Variabel independen dalam penelitian ini adalah TyG Index yang merupakan hasil hitung dari variabel glukosa darah puasa dan trigliserida puasa. Variabel dependen adalah konversi prediabetes yang dinilai dari perubahan status yang terjadi selama masa pengamatan dengan kriteria IGT dan atau IFG. Sedangkan variabel kovariat antara lain kolesterol total, LDL, HDL, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, lingkar perut, IMT, serta karakteristik responden (usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, riwayat melahirkan bayi >4kg, metode kontrasepsi, usia menarch, dan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus). Definisi operasional variabel independen, dependen dan kovariat sebagaimana pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur
1	Nilai Prediksi	Parameter prediksi diagnostik terdiri dari <i>cut of point</i> , sensitivitas, spesifisitas, akurasi, dan <i>Area Under the Curve (AUC)</i> .	Analisis ROC	Biokimia darah puasa 12 jam	Numerik
		<i>Cut of point</i> (nilai titik potong) : Nilai yang menunjukkan batasan abnormalitas dari TyG Index.			
		Sensitivitas (Sn) : Proporsi yang menunjukkan seberapa baik nilai TyG mendeteksi wanita yang mengalami konversi.			
		Spesifisitas (Sp) : Proporsi yang menunjukkan seberapa baik nilai TyG mendeteksi wanita yang tidak mengalami konversi.			
		Akurasi : Seberapa besar TyG dapat memprediksi dengan tepat.			
		<i>Area Under the Curve (AUC)</i> : Nilai yang digunakan untuk menentukan titik potong uji berupa grafik yang menggambarkan nilai antara sensitivitas dan spesifisitas.			
2	Triglyceride Glucose Index (TyG Index)	Hasil perhitungan dari : $\ln \frac{\text{Fasting Triglyceride (mg/dl)} \times \text{Fasting Glucose (mg/dl)}}{2}$	Menghitung sesuai formula		Numerik
3	Konversi Prediabetes	Perubahan status yang dialami responden pada <i>baseline</i> sampai <i>endline follow up</i> .	Pemeriksaan Laboratorium	Biokimia darah puasa	Kategorik

		Regresi status : jika pada <i>baseline</i> responden berstatus prediabetes dan pada <i>endline</i> responden berstatus normoglikemik.			
		Progresif status : jika pada <i>baseline</i> responden berstatus prediabetes dan pada <i>endline</i> responden berstatus diabetes. Atau jika pada <i>baseline</i> responden berstatus normoglikemik dan pada <i>endline</i> responden berstatus prediabetes.			
		Tidak Konversi : jika pada <i>baseline</i> responden berstatus prediabetes dan pada <i>endline</i> responden tetap berstatus prediabetes. Atau jika pada <i>baseline</i> responden berstatus normoglikemik dan pada <i>endline</i> responden tetap berstatus normoglikemik.			
4	Glukosa Darah Puasa	GDP (Glukosa Darah Puasa): kadar gula darah yang diukur dengan persiapan setelah puasa 12 jam..	Pemeriksaan Laboratorium	Biokimia darah puasa 12 jam	Numerik dalam satuan mg/dl
5	Kolesterol Total	Hasil metabolisme lipid melalui proses esterifikasi oleh asetil koenzim A dan asetiltransferase.	Pemeriksaan Laboratorium	Biokimia darah puasa 12 jam	Numerik dalam satuan mg/dl Kategorik 0= \leq 200mg/dl 1= \geq 200mg/dl
6	HDL	Lipoprotein plasma yang terdiri dari 52% protein dan 48% lemak berperan sebagai transport kolesterol dari jaringan perifer ke hepar.	Pemeriksaan Laboratorium	Biokimia darah puasa 12 jam	Numerik dalam satuan mg/dl Kategorik 0= \geq 50mg/dl 1= $<$ 50mg/dl
7	LDL	Lipoprotein plasma yang terdiri dari 22% protein dan 48% lemak berperan sebagai transport lemak melalui jalan endogen.	Pemeriksaan Laboratorium	Biokimia darah puasa 12 jam	Numerik dalam satuan mg/dl Kategorik 0= \geq 100mg/dl 1= $<$ 100mg/dl

8	Tekanan darah sistolik	Tekanan maksimum yang dihasilkan selama kontraksi ventrikel.	Pengukuran tekanan darah dengan posisi duduk pada lengan	Tensimeter Digital Merk AND seri UA-852	Numerik dalam satuan mmHg Kategorik Sistolik: 0 =<120mmHg 1 =>120mmHg Diastolik: 0 =<80mmHg 1 =>80mmHg
9	Tekanan darah diastolik	Tekanan minimum yang tersisa di arteri sebelum terjadi kontraksi ventrikel selanjutnya.			
10	Indeks Massa Tubuh (IMT)	Hasil bagi berat badan (kg) dengan tinggi badan (m) kuadrat.	Tinggi badan diukur dengan microtoise dengan posisi berdiri tegak. Berat badan diukur dengan alat timbang, responden diminta membuka alas kaki dan jaket dan naik ke alat timbang dengan posisi kaki di atas alat timbang.	Microtoise Timbangan digital	Numerik dalam satuan kg/m ² Kategorik 0 =<23 kg/m ² 1 =>23 kg/m ²
11	Lingkar Perut	Lingkar perut yang diukur secara melingkar pada titik tengah (<i>midpoint</i>) antara batas iga bawah (<i>arcus costae</i>) dan batas atas iliaka.	Pengukuran dilakukan 2 kali, bila ada selisih lebih dari 3 cm, maka mean dari 2 pengukuran yang diambil sebagai hasilnya (dua pengukuran yang paling mendekati)	Pita ukur kain	Numerik dalam satuan cm Kategorik 0 =<80 cm 1 =>80 cm

12	Usia	Waktu atau lama hidup responden saat dilakukan pengukuran pertama, kedua, dan ketiga.	Wawancara	Kuesioner	<p>Numerik dalam satuan tahun</p> <p>Kategorik 0=25-29 th 1=30-34 th 2=35-39 th 3=40-44 th 4=45-49 th</p>
13	Aktivitas Fisik	<p>Jumlah intensitas kegiatan jasmani yang dilakukan sehari-hari yang dihitung berdasarkan bobot jenis aktivitas dan lama waktu yang terpakai menurut kriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktivitas berat yaitu kegiatan yang menyebabkan frekuensi nafas dan detak jantung meningkat cukup besar, seperti kegiatan pertanian, membawa atau mengangkat beban berat, menggali atau pekerjaan konstruksi selama paling sedikit 10 menit secara terus menerus dalam seminggu. ▪ Aktivitas sedang yaitu kegiatan yang menyebabkan frekuensi nafas dan detak jantung mengalami sedikit peningkatan, seperti kegiatan berjalan cepat atau membawa beban ringan selama paling sedikit 10 menit secara terus menerus dalam seminggu. ▪ Aktifitas perjalanan yaitu kegiatan berjalan kaki atau bersepeda selama paling sedikitnya 10 menit secara terus menerus untuk berpergian dari satu tempat ke tempat lain dalam seminggu. ▪ Olahraga berat yaitu latihan kebugaran atau kegiatan rekreasi dengan intensitas berat yang menyebabkan frekuensi nafas dan detak jantung meningkat cukup besar selama paling sedikitnya 10 menit secara terus menerus. ▪ Olahraga sedang yaitu latihan kebugaran atau kegiatan rekreasi dengan intensitas sedang yang menyebabkan frekuensi nafas dan detak jantung sedikit meningkat selama paling sedikitnya 10 menit secara terus menerus. ▪ Duduk dan berbaring yaitu kegiatan duduk atau berbaring saat bekerja dan di waktu luang, dalam alat transportasi dari satu tempat ke tempat yang lain, atau duduk menonton televisi, tetapi tidak termasuk waktu tidur. 	Wawancara	Kuesioner modifikasi WHO Steps	<p>Kategorik</p> <p>Aktivitas berat 0 = Ya 1 = Tidak</p> <p>Aktivitas sedang 0 = Ya 1 = Tidak</p> <p>Olahraga berat 0 = Ya 1 = Tidak</p> <p>Olahraga sedang 0 = Ya 1 = Tidak</p> <p>Duduk/Berbaring 0 = <120 menit/hari 1 = ≥120 menit/hari</p>

14	Riwayat keluarga	Riwayat diabetes mellitus pada salah satu atau kedua orang tua kandung maupun pada nenek dan atau kakek responden.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 0= Tidak ada 1= Ayah 2= Ibu 3= Saudara kandung 4= Saudara Ortu 5= Kakek/nenek
15	Usia Menarch	Usia responden saat mengalami menstruasi pertama atau haid pertama.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 0= ≤ 10 th 1= 11-13 th 2= 14-16th 3= > 16 th
16	Metode Kontrasepsi	Metode atau alat yang digunakan oleh responden sebagai upaya untuk mencegah kehamilan.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 0=Non-Hormonal 1= Hormonal
17	Riwayat Melahirkan bayi >4kg	Riwayat responden pernah melahirkan bayi >4kg menurut pengakuan responden.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 0=Tidak 1=Ya
18	Pekerjaan	Status bekerja untuk mendapatkan penghasilan/ uang menurut pengakuan responden.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 1=PRT 2=Wiraswasta 3=Buruh Pabrik 4=PNS 5=Pegawai Swasta 6=Pensiunan
19	Pendidikan	Status pendidikan terakhir (tamat) menurut pengakuan responden.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 0=Tidak sekolah 1=Tidak tamat SD 2=Tamat SD 3=Tamat SLTP 4=Tamat SLTA 5=Tamat PT

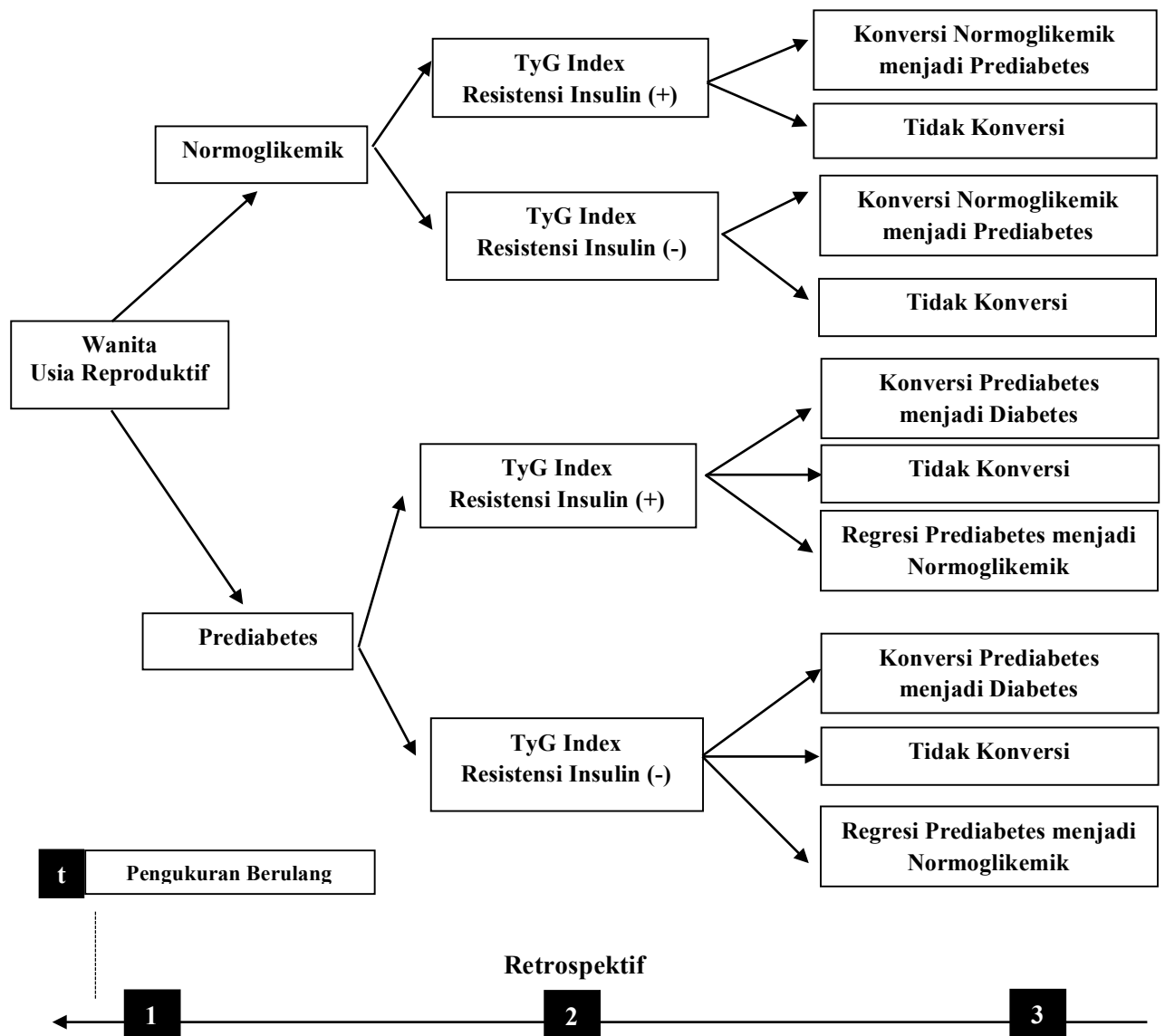
20	Status Perkawinan	Status perkawinan responden pada saat wawancara menurut pengakuan responden.	Wawancara	Kuesioner	Kategorik 0=Belum kawin 1=Kawin 2=Cerai hidup 3=Cerai mati
----	-------------------	--	-----------	-----------	--

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *Prevalence Longitudinal Study*, dimana semua kasus yang terjadi di awal penelitian diikutsertakan. Pemilihan desain studi ini tepat untuk mengetahui nilai prediksi TyG Index terhadap status konversi prediabetes yang diukur secara berulang dalam periode waktu tertentu pada subjek normoglikemik dan prediabetes. Kerangka desain studi disajikan pada gambar di bawah ini:



Gambar 4.1 Kerangka Desain Penelitian

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dimulai tahun 2010 untuk persiapan dan tahun 2011 untuk skrining sampel, pemantauan dilakukan secara berkala setiap 2 tahun di laboratorium lapangan. Penelitian ini bertempat di lokasi penelitian Kohort Faktor Risiko PTM yakni di 5 Kelurahan yakni Kebon Kalapa, Babakan Pasar, Babakan, Ciwaringin dan Panaragan yang berada di wilayah kerja Puskesmas Merdeka, Puskesmas Sempur, dan Puskesmas Belong Kecamatan Bogor Tengah Kota Bogor Provinsi Jawa Barat yang telah dilaksanakan sejak tahun 2011 sampai dengan tahun 2016.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

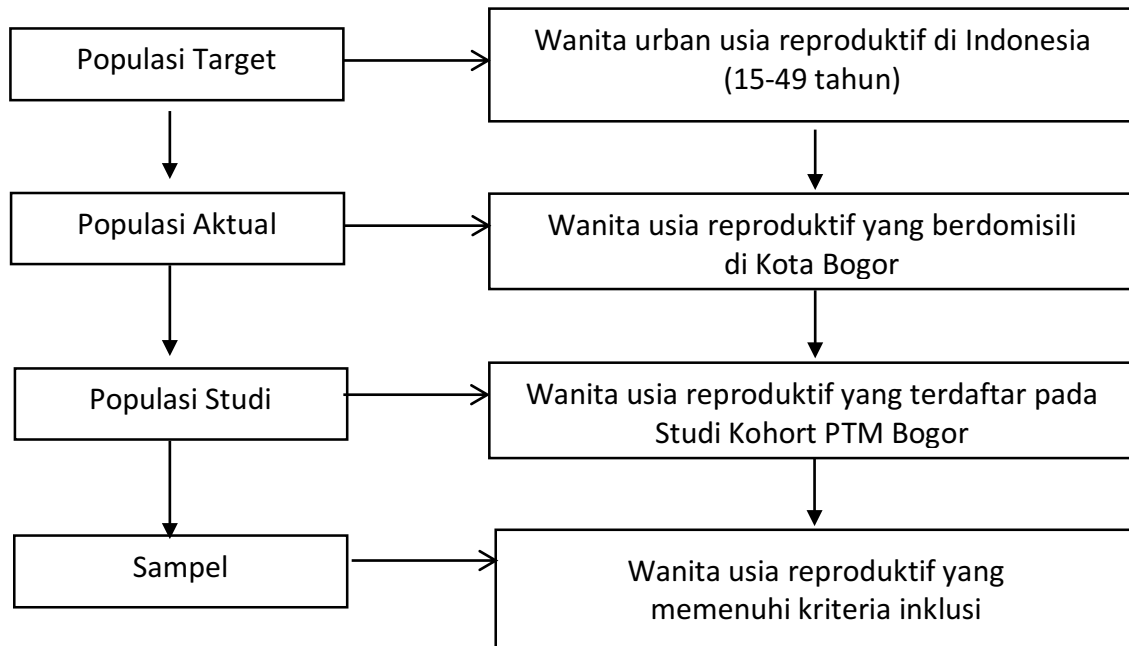
Populasi pada penelitian ini adalah semua wanita usia reproduktif (15-49 tahun) yang mempunyai Kartu tanda Penduduk (KTP) dan tinggal tetap (KK) di lima kelurahan (Kebon Kelapa, Babakan Pasar, Ciwaringin dan Panaragan) di Kecamatan Bogor Tengah Kota Bogor yang telah terdaftar pada Studi Kohort Faktor Risiko PTM.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah wanita usia reproduktif yang terpilih dari penelitian Kohort Faktor Risiko PTM dan dilakukan pengukuran berulang. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah wanita usia reproduktif (15-49 tahun) yang terdaftar dalam Studi Kohort PTM Bogor mempunyai data untuk pengukuran terhadap variabel yang diteliti. Sedangkan kriteria eksklusi adalah :

- Sampel dalam keadaan hamil.
- Sampel pernah didiagnosa diabetes mellitus oleh dokter.
- Sampel mempunyai kadar glukosa darah puasa terkategori diabetes mellitus.
- Sampel mempunyai penyakit tiroid.
- Sampel sedang mengonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan insulin seperti angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers dan thiazide diuretics.
- Sampel sedang mengonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi kadar trigliserid, kolesterol, dan HDL seperti golongan statin.

Skema hirarki populasi sampai ke sampel adalah sebagai berikut:



4.3.3 Besar Sampel Penelitian

Besar sampel dalam penelitian ini adalah 1.671 wanita usia reproduktif. *Power* penelitian yang dihitung menggunakan formula untuk mendapatkan insidensi menurut (Lemeshow, 1990). Jumlah subjek prediabetes = 371 dan subjek normoglikemik=1.300 diperoleh *power* >90%.

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

$$371 = \frac{\left\{ 1,96 \sqrt{2(0,358)^2} + Z_{1-\beta} \sqrt{0,6^2 + 0,116^2} \right\}^2}{(0,6 - 0,116)^2} \text{ atau } 1300 = \frac{\left\{ 1,96 \sqrt{2(0,0375)^2} + Z_{1-\beta} \sqrt{0,057^2 + 0,018^2} \right\}^2}{(0,057 - 0,018)^2}$$

Dimana :

- n = jumlah sampel
 λ_1 = insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index > 4,54 = 0,6
 insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index > 4,43 = 0,057
 λ_2 = insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index ≤ 4,54 = 0,116
 insidens konversi diabetes pada subjek dengan TyG Index ≤ 4,43 = 0,018
 $Z_{1-\beta}$ = *power* penelitian atau kekuatan uji (*power* 90% = 1,28)
 $Z_{1-\alpha/2}$ = tingkat kemaknaan sebesar 5% = 1,96
 $\bar{\lambda}$ = $\frac{(\lambda_1 + \lambda_2)}{2} = \frac{(0,6 + 0,116)}{2} = 0,358$ atau $\frac{(\lambda_1 + \lambda_2)}{2} = \frac{(0,057 + 0,018)}{2} = 0,0375$

4.4 Variabel Penelitian

Variabel independen dalam penelitian ini adalah TyG Index yang merupakan hasil hitung dari variabel glukosa darah puasa dan trigliserida puasa. Variabel dependen adalah konversi prediabetes yang dinilai dari perubahan status yang terjadi selama masa pengamatan dengan kriteria IGT dan atau IFG. Sedangkan variabel kovariat antara lain kolesterol total, LDL, HDL, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, lingkar perut, IMT, serta karakteristik responden (usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, riwayat melahirkan bayi >4kg, metoda kontrasepsi, usia menarch, dan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus).

4.5 Sumber Data Penelitian

Data penelitian ini diperoleh dari data sekunder yang merupakan sumber data yang tidak ditujukan secara khusus untuk tujuan penelitian ini. Data diperoleh dari studi Kohort Faktor Risiko Penyakit Tidak Menular (PTM) yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI di Kota Bogor pada tahun 2011-2016.

4.6 Analisis Data

Setelah data dikumpulkan, data diolah meliputi proses *editing*, *cleaning*, ekstrapolasi dan analisis subset data *baseline*, *follow up*, dan *endline*. Pengolahan data dilakukan dengan tahapan:

- 4.6.1. Membuat kode dan memberi label pada setiap variabel disesuaikan dengan jenis data numerik maupun kategorik.
- 4.6.2. Menghitung variabel *continue* sesuai keperluan analisis data numerik antara lain Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Triglycerid Glucose Index (TyG).
- 4.6.3. Melakukan ekstrapolasi data dengan prinsip regresi linier untuk variabel kovariat yang mempunyai nilai *missing* diantara waktu pengamatan selama 6 tahun. Tujuan dilakukan ekstrapolasi adalah untuk memenuhi syarat analisis bahwa jumlah data pada variabel yang diteliti harus terpenuhi.
- 4.6.4. Pengolahan dan analisis dilakukan dengan menggunakan program statistik STATA 15, SPSS 22, serta MedCal dengan tahapan uji sebagai berikut:

- a. Analisis deskriptif dilakukan untuk mendapatkan ukuran distribusi (insiden), estimasi parameter dari variabel, dan ukuran dampak potensial (AR%) dari TyG Index, hasil analisis disajikan dalam tabel dan grafik.
- b. Untuk mendapatkan *cut off point* TyG Index terhadap risiko prediabetes analisa dilakukan menggunakan analisis kurva *Receiver Operating Characteristics (ROC)*. Nilai titik potong yang digunakan sebagai prediktor adalah nilai yang mempunyai nilai sensitivitas dan spesifitas yang optimal.
- c. Analisis multivariabel menggunakan *Cox Regression* untuk mengetahui hazard ratio dari TyG Index terhadap terjadinya konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, dan regresi prediabetes menjadi normoglikemik. Sebelum variabel kandidat masuk dalam model, terlebih dahulu dilakukan uji asumsi *propotional hazard*. Uji tersebut dilakukan untuk mengetahui apakah kandidat model mempunyai hazard proportional sepanjang waktu atau tidak. Serta dilakukan uji interaksi terhadap variabel kovariat.
- d. Analisis menggunakan *Multi-state Survival Model* juga dilakukan untuk mengetahui pengaruh TyG Index dan variabel kovariat (usia, kolesterol total, LDL, HDL, IMT, lingkar perut, sistolik dan diastolik) yang dinamis pada setiap pengukuran terhadap konversi status yang terjadi pada subjek normoglikemik dan subjek prediabetes.

4.7 Pengumpulan Data

Metode, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini juga mengikuti metode yang digunakan pada Studi Kohort Faktor Risiko PTM Bogor yaitu:

- 4.7.1. Wawancara dilakukan untuk memperoleh data mengenai usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, aktivitas fisik, riwayat keluarga menderita diabetes mellitus, riwayat GDM, dan profil kesehatan reproduksi seperti usia menarch, riwayat melahirkan bayi >4kg, metode kontrasepsi. Kuesioner penelitian terlampir.
- 4.7.2. Pengukuran Antropometri : timbangan injak merk AND seri UC-322 untuk mengukur berat badan sampai ketelitian 0,1kg. Alat pengukur tinggi badan dengan Microtoise smapai ketelitian 0,1cm. Cara pengukuran terlampir.

- 4.7.3. Pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik dilakukan dengan menggunakan tensimeter digital merk AND seri UA-852 dengan ukuran manset yang sesuai dan dengan kondisi baterai yang baru (500 kali pengukuran). Cara pengukuran terlampir.
- 4.7.4. Pemeriksaan biomedis untuk glukosa darah, trigliserid, LDL, kolesterol total, dan HDL dilakukan dengan menggunakan jarum vacutainer, kapas alkohol, dan tabung vacutainer. Cara dan metode pemeriksaan terlampir.

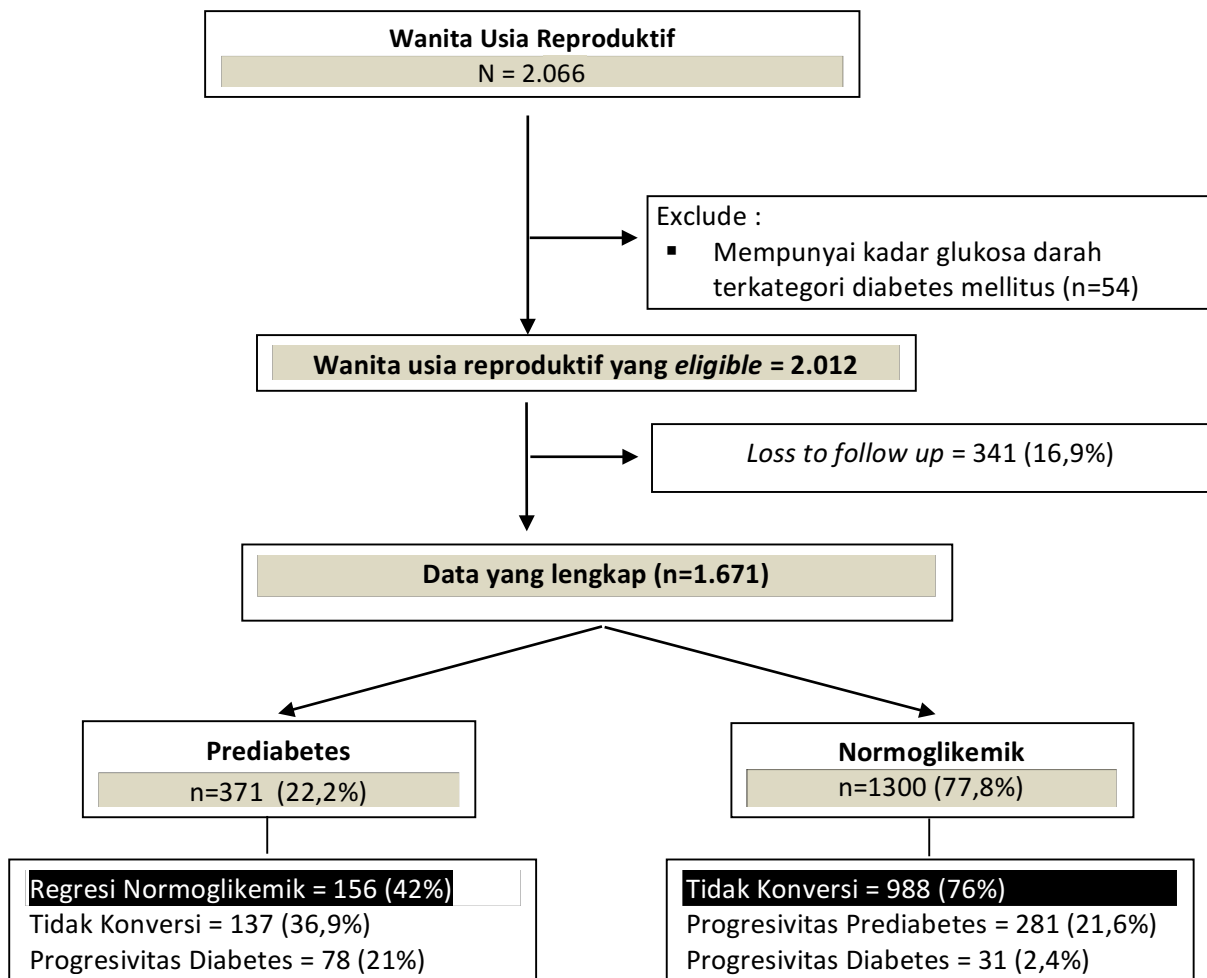
4.8 *Ethical Clearance*

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dengan Nomor Register 271/H2.F10/PPM.00.02/2018. Studi Kohort Faktor Risiko PTM Bogor yang menjadi sumber data penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan etik yang dikeluarkan oleh Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan (terlampir).

BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian yang mengeksplorasi nilai prediksi dan hazard ratio dari TyG index sebagai marker konversi prediabetes pada wanita usia resproduktif ini merupakan penelitian observasional yang telah dilakukan pada tahun 2011-2016 di Kota Bogor. Populasi dalam penelitian adalah wanita usia reproduktif yang terdaftar sebagai responden dalam Studi Kohort PTM Bogor oleh Balitbangkes RI. Populasi wanita usia reproduktif yang terdaftar ada sebanyak 2.066 responden. Data variabel independen dan dependen responden yang lengkap dan dapat dianalisis ada sebanyak 1.671 responden, terdiri dari 371 responden dengan status prediabetes dan 1300 responden dengan status normoglikemik. Diagram rinci seleksi dan jumlah data sampel penelitian yang dianalisis adalah sebagai berikut :

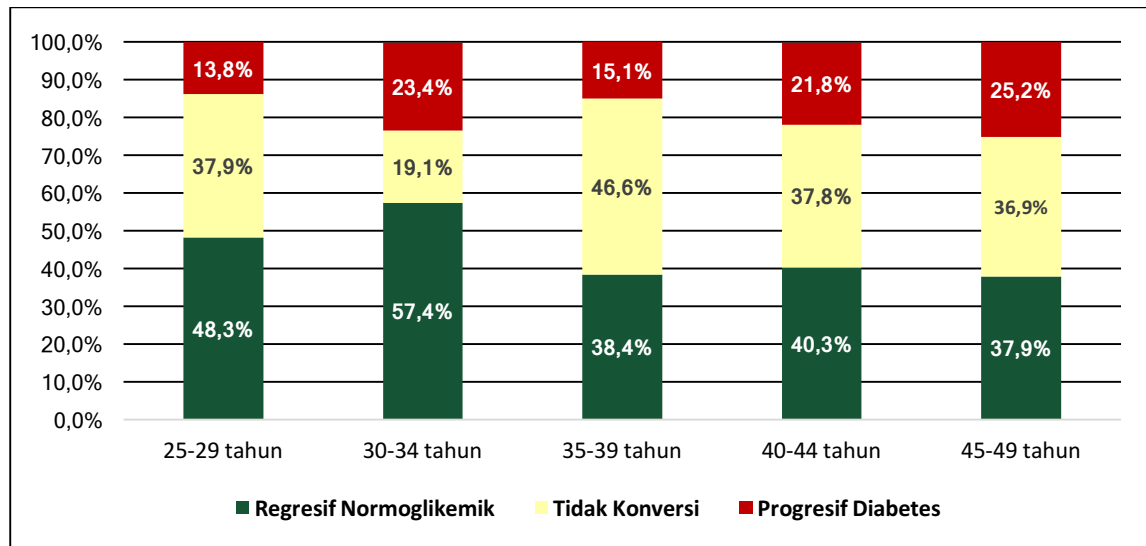


Gambar 5.1. Diagram Seleksi dan Jumlah Data

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

5.1.1 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Usia

Setelah 5 tahun pengamatan, persentase subjek prediabetes yang mengalami regresi ke normoglikemik semakin menurun dengan semakin meningkatnya usia, tetapi persentase untuk mengalami progresivitas diabetes semakin meningkat. Grafik persentase konversi subjek prediabetes sebagaimana gambar 5.2 di bawah ini.



Gambar 5.2. Konversi Status pada Subjek Prediabetes Berdasarkan Usia

Setelah 5 tahun pengamatan konversi regresivitas menjadi normoglikemik pada subjek prediabetes terjadi pada kelompok usia 30-34 tahun sebesar 57,4%; pada kelompok usia 25-29 tahun sebesar 48,3%; dan paling rendah pada kelompok 45-49 tahun sebesar 37,9%. Sedangkan, konversi progresivitas menjadi diabetes terbanyak terjadi pada kelompok usia 45-49 tahun sebesar 25,2%; pada kelompok 40-44 tahun sebesar 23,4%; pada kelompok 30-34 tahun sebesar 23,4%; pada kelompok usia 25-29 tahun sebesar 13,8%; dan paling rendah pada kelompok 25-29 tahun sebesar 13,8%. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan kategori usia.

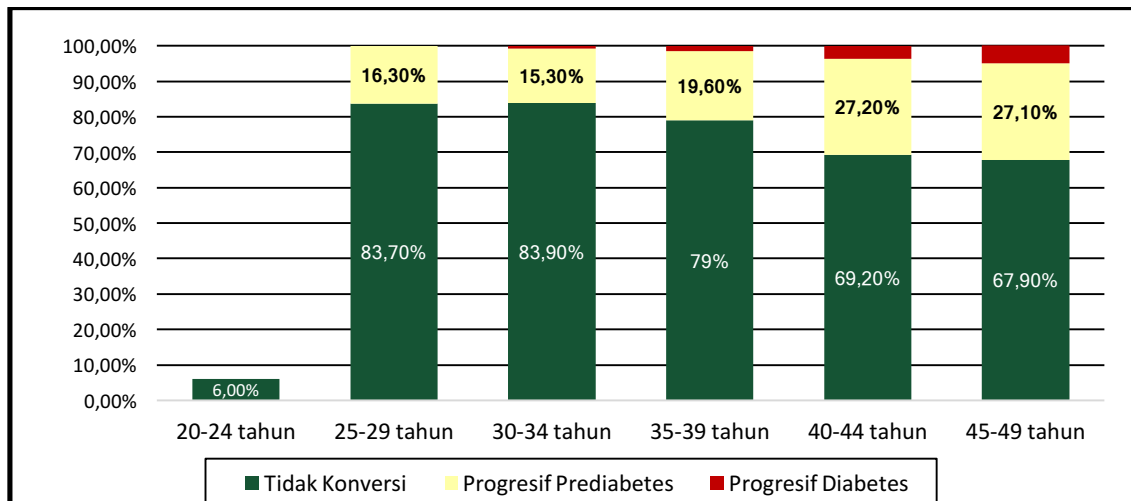
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Usia

Karakteristik Responden	Status Konversi Pada Prediabetes			Total f/u 5 th	p value
	Regresi Normoglikemik	Tidak Konversi	Progresif Diabetes		
Usia					
- 25-29 tahun	14 (48,3%)	11 (37,9%)	4 (13,8%)	95 (100%)	REF#
- 30-34 tahun	27 (57,4%)	9 (19,1%)	11 (23,4%)	47 (100%)	0,711
- 35-39 tahun	28 (38,4%)	34 (46,6%)	11 (15,1%)	73 (100%)	0,807
- 40-44 tahun	48 (40,3%)	45 (37,8%)	26 (21,8%)	119 (100%)	0,868
- 45-49 tahun	39 (37,9%)	38 (36,9%)	26 (25,2%)	103 (100%)	0,493

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.2 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Usia

Setelah 5 tahun pengamatan, persentase subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Namun, persentase subjek yang tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik semakin menurun dengan bertambahnya usia. Grafik persentase konversi subjek prediabetes sebagaimana gambar 5.3 di bawah ini.



Gambar 5.3. Konversi Status pada Subjek Normoglikemik Berdasarkan Usia

Pada subjek normoglikemik, konversi progresivitas diabetes banyak terjadi pada kelompok usia 45-99 tahun yakni sebesar 5,1%; pada kelompok usia 40-44 tahun sebesar 3,6%; pada kelompok usia 35-39 tahun sebesar 1,4%; pada kelompok 30-34 tahun sebesar 0,8%, dan pada kelompok usia <29 tahun tidak ada yang mengalami progresivitas diabetes. Namun pada kelompok usia 25-29 tahun sebesar 16,3% subjek mengalami progresivitas menjadi prediabetes dan semakin meningkat sampai usia 45-49 tahun. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan kategori usia pada subjek normoglikemik.

Tabel 5.2 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Usia

Karakteristik Responden	Status Konversi Pada Normoglikemik			Total f/u 5 th	p value
	Tidak Konversi	Progres Prediabetes	Progresif Diabetes		
Usia					
- 20-24 tahun	6 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100%)	REF#
- 25-29 tahun	154 (83,7%)	30 (16,3%)	0 (0,0%)	184 (100%)	0,825
- 30-34 tahun	203 (83,9%)	37 (15,3%)	2 (0,8%)	242 (100%)	0,828
- 35-39 tahun	226 (79,0%)	56 (19,6%)	4 (1,4%)	286 (100%)	0,821
- 40-44 tahun	211 (69,2%)	83 (27,2%)	11 (3,6%)	305 (100%)	0,810
- 45-49 tahun	188 (67,9%)	75 (27,1%)	14 (5,1%)	277 (100%)	0,809

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.3 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Status Perkawinan

Pada subjek prediabetes yang mengalami konversi regresi ke normoglikemik, proporsi terbanyak adalah pada subjek yang berpendidikan tamat SD (46,0%), jenis pekerjaan sebagai wiraswasta (43,5%), dan berstatus sudah kawin (42,60%). Sedangkan pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, 40% subjek tidak sekolah, 36,40% bekerja sebagai buruh pabrik, dan 30% berstatus belum kawin. Tabel 5.3 di bawah ini mendeskripsikan karakteristik responden berdasarkan tingkat pendidikan, pekerjaan, dan status perkawinan pada subjek prediabetes. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan tingkat pendidikan, pekerjaan, dan status perkawinan subjek.

Tabel 5.3 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Status Perkawinan

Karakteristik Responden	Status Konversi Pada Prediabetes			Total f/u 5 th	p value
	Regresi Normoglikemik	Tidak Konversi	Progresif Diabetes		
Tingkat Pendidikan					
- tidak sekolah	2 (40,00%)	1 (20,00%)	2 (40,00%)	5 (100%)	0,444
- tidak tamat SD	12 (33,30%)	19 (52,80%)	5 (13,90%)	36 (100%)	0,436
- tamat SD	40 (46,00%)	30 (34,50%)	17 (19,50%)	87 (100%)	0,059
- tamat SLTP	34 (41,50%)	32 (39,00%)	16 (19,50%)	82 (100%)	0,115
- tamat SLTA	61 (45,50%)	43 (32,10%)	30 (22,40%)	134 (100%)	0,065
- tamat PT	7 (25,90%)	12 (44,40%)	8 (29,60%)	27 (100%)	REF#
Pekerjaan					
- PRT	120 (42,30%)	110 (38,70%)	54 (19,00%)	284 (100%)	0,866
- Wiraswasta	27 (43,50%)	18 (29,00%)	17 (27,40%)	62 (100%)	0,867
- Buruh Pabrik	3 (27,30%)	4 (36,40%)	4 (36,40%)	11 (100%)	0,860
- PNS	5 (38,50%)	5 (38,50%)	3 (23,10%)	13 (100%)	0,859
- Pegawai Swasta	1 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (100%)	REF#
- Pensiunan					
Perkawinan					
- Cerai Mati	3 (30,00%)	5 (50,00%)	2 (20,00%)	10 (100%)	0,927
- Kawin	146 (42,60%)	126 (36,70%)	71 (20,70%)	343 (100%)	0,621
- Cerai Hidup	3 (37,50%)	3 (37,50%)	2 (25,00%)	8 (100%)	0,880
- Belum Kawin	4 (40,00%)	3 (30,00%)	3 (30,00%)	10 (100%)	REF#

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.4 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Status Perkawinan

Pada subjek yang mengalami konversi progresivitas diabetes, proporsi terbanyak adalah pada subjek yang tidak sekolah (9,10%), pekerja rumah tangga (2,40%), dan berstatus cerai mati (5,40%). Sedangkan pada subjek yang tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik, 78%% subjek tamat SLTA, 100% bekerja sebagai buruh pabrik, dan 81% berstatus belum kawin. Tabel 5.4 di bawah ini mendeskripsikan karakteristik responden berdasarkan tingkat pendidikan, pekerjaan, dan status perkawinan pada subjek normoglikemik. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan tingkat pendidikan, pekerjaan, dan status perkawinan subjek.

Tabel 5.4 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Status Perkawinan

Karakteristik Responden	Status Konversi Pada Normoglikemik			Total f/u 5 th	p value
	Tidak Konversi	Progresif Prediabetes	Progresif Diabetes		
Tingkat Pendidikan					
- tidak sekolah	6 (54,50%)	4 (36,40%)	1 (9,10%)	11 (100%)	0,239
- tidak tamat SD	72 (67,30%)	29 (27,10%)	6 (5,60%)	107 (100%)	0,185
- tamat SD	213 (76,30%)	61 (21,90%)	5 (1,80%)	279 (100%)	0,916
- tamat SLTP	238 (75,80%)	65 (20,70%)	11 (3,50%)	314 (100%)	0,818
- tamat SLTA	396 (78,00%)	104 (20,50%)	8 (1,60%)	508 (100%)	0,895
- tamat PT	63 (77,80%)	18 (22,20%)	0 (0,00%)	81 (100%)	REF#
Pekerjaan					
- PRT	714 (75,60%)	208 (22,00%)	23 (2,40%)	945 (100%)	0,063
- Wiraswasta	200 (76,90%)	54 (20,80%)	6 (2,30%)	260 (100%)	0,057
- Buruh Pabrik	9 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	9 (100%)	0,918
- PNS	7 (50,00%)	7 (50,00%)	0 (0,00%)	14 (100%)	0,554
- Pegawai Swasta	58 (82,90%)	12 (17,10%)	0 (0,00%)	70 (100%)	0,030
- Pensiunan	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (100%)	2 (100%)	REF#
Perkawinan					
- Kawin	892 (76,30%)	249 (21,30%)	28 (2,40%)	1169 (100%)	0,529
- Cerai Hidup	26 (78,80%)	7 (21,20%)	0 (0,00%)	33 (100%)	0,931
- Cerai Mati	36 (64,30%)	17 (30,40%)	3 (5,40%)	56 (100%)	0,148
- Belum Kawin	34 (81,00%)	8 (19,00%)	0 (0,00%)	42 (100%)	REF#

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up;

5.1.5 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi $\geq 4\text{kg}$, Metode Kontrasepsi, dan Usia Menarch

Tabel 5.5 di bawah ini mendeskripsikan karakteristik subjek prediabetes berdasarkan riwayat melahirkan bayi $\geq 4\text{kg}$, metode kontrasepsi, dan usia menarch. Diketahui bahwa, proporsi subjek yang mengalami regresivitas ke normoglikemik terbesar adalah pada subjek yang tidak mempunyai riwayat melahirkan bayi $>4\text{kg}$ yakni sebesar 43,20%; 44,90% menggunakan metode kontrasepsi hormonal; dan 36,40% mempunyai riwayat usia menarch $\leq 10\text{th}$ tahun. Sedangkan pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, subjek mayoritas belum pernah melahirkan yakni sebesar 30%, menggunakan metode kontrasepsi non-hormonal sebesar 28,33%, dan 23,40% mempunyai riwayat usia menarch pada usia 11-13 tahun. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan riwayat melahirkan bayi $\geq 4\text{kg}$, metode kontrasepsi, dan usia menarch.

Tabel 5.5 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi $\geq 4\text{kg}$, Metode Kontrasepsi, dan Usia Menarch

Karakteristik Responden	Status Konversi Pada Prediabetes			Total f/u 5 th	p value
	Regresi Normoglikemik	Tidak Konversi	Progresif Diabetes		
Riwayat Melahirkan Bayi $>4\text{kg}$					
- Ya	4 (21,10%)	11 (57,90%)	4 (21,10%)	19 (100%)	0,496
- Tidak	142 (43,20%)	120 (36,50%)	67 (20,40%)	329 (100%)	0,812
- Belum Pernah Melahirkan	4 (40,00%)	3 (30,00%)	3 (30,00%)	10 (100%)	REF#
- Tidak tahu	6 (46,20%)	3 (23,10%)	4 (30,80%)	13 (100%)	-
Metode Kontrasepsi					
- Hormonal	120 (44,90%)	98 (36,70%)	49 (18,40%)	267 (100%)	0,799
- Non-Hormonal	21 (35,0%)	22 (36,67%)	17 (28,33%)	60 (100%)	REF#
- Tidak Ada Data	15 (34,09%)	17 (38,64%)	12 (27,27%)	44 (100%)	-
Usia Menarch					
- $\leq 10\text{th}$	4 (36,40%)	5 (45,50%)	2 (18,20%)	11 (100%)	0,771
- 11-13 th	84 (40,20%)	76 (36,40%)	49 (23,40%)	209 (100%)	0,728
- 14-16th	58 (46,80%)	43 (34,70%)	23 (18,50%)	124 (100%)	0,454
- $>16\text{ th}$	10 (37,00%)	13 (48,10%)	4 (14,80%)	27 (100%)	REF#

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.6 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi ≥ 4 kg, Metode Kontrasepsi, dan Usia Menarch

Tabel 5.6 di bawah ini mendeskripsikan karakteristik subjek normoglikemik berdasarkan riwayat melahirkan bayi ≥ 4 kg, metode kontrasepsi, dan usia menarch. Diketahui bahwa, proporsi subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes terbesar adalah pada subjek yang mempunyai riwayat melahirkan bayi > 4 kg yakni sebesar 4,10%; menggunakan metode kontrasepsi hormonal (3,50%); dan riwayat usia menarch (2,70%) yang tergolong lambat (14-16 tahun). Sedangkan pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes, subjek mayoritas mempunyai riwayat melahirkan bayi > 4 kg yakni sebesar 30%, tidak menggunakan metode kontrasepsi, dan riwayat usia menarch pada usia ≤ 10 tahun. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan riwayat melahirkan bayi ≥ 4 kg, metode kontrasepsi, dan usia menarch.

Tabel 5.6 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi ≥ 4 kg, Metode Kontrasepsi, dan Usia Menarch

Karakteristik Responden	Status Konversi Pada Normoglikemik			Total f/u 5 th	p value
	Tidak Konversi	Progresif Prediabetes	Progresif Diabetes		
Riwayat Melahirkan Bayi > 4kg					
- Ya	854 (76,20%)	241 (21,50%)	26 (2,30%)	1121 (100%)	0,995
- Tidak	52 (71,20%)	18 (24,70%)	3 (4,10%)	73 (100%)	0,575
- Belum Pernah Melahirkan	35 (81,40%)	8 (18,60%)	0 (0,00%)	43 (100%)	REF#
- Tidak Tahu	47 (74,60%)	14 (22,20%)	2 (3,20%)	63 (100%)	-
Metode Kontrasepsi					
- Non-Hormonal	198 (72,0%)	69 (25,10%)	8 (2,90%)	275 (100%)	REF#
- Hormonal	658 (77,50%)	171 (20,10%)	20 (2,40%)	849 (100%)	0,576
- Tidak Ada Data	132 (75,00%)	41 (23,30%)	3 (1,70%)	176 (100%)	-
Usia Menarch					
- ≤ 10 th	19 (73,10%)	7 (26,90%)	0 (0,00%)	26 (100%)	0,515
- 11-13 th	529 (76,00%)	152 (21,80%)	15 (2,20%)	696 (100%)	0,535
- 14-16th	394 (75,80%)	112 (21,50%)	14 (2,70%)	520 (100%)	0,549
- > 16 th	46 (79,30%)	10 (17,20%)	2 (3,40%)	58 (100%)	REF#

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.7 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus tipe 2

Deskripsi faktor familial atau riwayat keluarga pada subjek prediabetes yang mengalami konversi status selama 5 tahun pengamatan disajikan pada tabel 5.7. Diketahui bahwa, proporsi regresivitas normoglikemik pada subjek prediabetes 63,6% terjadi jika subjek mempunyai riwayat ibu yang menderita diabetes, tetapi jika subjek mempunyai ayah dengan riwayat diabetes, maka proporsinya sebesar 0%.

Proporsi progresivitas menjadi diabetes, jika subjek mempunyai riwayat ibu menderita diabetes sebesar 18,2%; proporsi jika subjek mempunyai riwayat paman/bibi menderita diabetes sebesar 25%; proporsi jika subjek mempunyai riwayat ayah menderita diabetes sebesar 45,5%; tetapi jika mempunyai orang tua dan saudara kandung yang pernah menderita diabetes, maka proporsi subjek mengalami progresivitas diabetes adalah sebesar 0%. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus.

Tabel 5.7 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus tipe 2

Riwayat Keluarga	Status Konversi Pada Prediabetes			Total f/u 5 th	p value
	Regresif Normoglikemik	Tidak Konversi	Progresif Diabetes		
Tidak Ada	61 (19,9%)	111 (36,2%)	135 (44,0%)	307 (100%)	REF#
Ayah	0 (0,0%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100%)	0,924
Ibu	14 (63,6%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	22 (100%)	0,193
Saudara Kandung	0 (0,0%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)	0,474
Kakek/Nenek	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	6(100%)	0,521
Saudara Ortu	2 (25,0%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	8 (100%)	0,148
Ortu dan Saudara Kandung	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0,631
Ayah dan Saudara Kandung	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100%)	0,792
Ibu dan Saudara Ortu	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)	0,914
Ibu Kakek/Nenek Saudara Ortu	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0,631

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow

5.1.8 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus tipe 2

Deskripsi faktor familial atau riwayat keluarga pada subjek normoglikemik yang mengalami konversi status selama 5 tahun pengamatan disajikan pada tabel 5.8. Diketahui bahwa, pada subjek yang tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik, proporsi tertinggi terjadi jika mempunyai ayah dan saudara kandung pernah menderita diabetes. Sedangkan, pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, proporsi jika subjek mempunyai riwayat kakek/nenek atau ibu menderita diabetes adalah 0%. Namun jika mempunyai riwayat saudara/i kandung yang menderita diabetes maka proporsi subjek akan mengalami progresivitas menjadi diabetes adalah sebesar 7,7% dan jika ayah yang mempunyai riwayat diabetes adalah sebesar 4,9%. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus tipe 2.

Tabel 5.8 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus tipe 2

Riwayat Keluarga	Status Konversi Pada Normoglikemik			Total f/u 5 th	p value
	Tidak Konversi	Progresif Prediabetes	Progresif Diabetes		
Tidak Ada	865 (77,4%)	229 (20,5%)	24 (2,1%)	1118 (100%)	REF#
Ayah	26 (63,4%)	13 (31,7%)	2 (4,9%)	41 (100%)	0,629
Ibu	40 (71,4%)	16 (28,6%)	0 (0,0%)	56 (100%)	0,129
Saudara Kandung	9 (69,2%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	13 (100%)	0,396
Kakek/Nenek	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0 (0,0%)	18 (100%)	0,578
Saudara Ortu	18 (78,3%)	4 (17,4%)	1 (4,3%)	23 (100%)	0,081
Ayah dan Ibu	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)	0,757
Ayah dan Kakek/Nenek	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	1,000
Ayah dan Saudara Kandung	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	0,489
Ayah dan Saudara Ortu	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0,958
Ibu dan Kakek/Nenek	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	2 (100%)	0,960
Ibu dan Saudara Kandung	3 (37,5%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)	8 (100%)	0,489
Ibu dan Saudara Ortu	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	0,043
Ibu, Kakek/Nenek, Saudara Ortu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100%)	0,489
Saudara Kandung, Kakek/Nenek, Saudara Ortu	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0,167
Kakek/Nenek, Saudara Ortu	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	8 (100%)	0,960

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.9 Karakteristik Subjek Prediabetes Berdasarkan Aktivitas Fisik

Pada subjek yang mengalami regresivitas menjadi normoglikemik sebesar 42,60% mempunyai aktivitas fisik berat; 43,10% mempunyai aktivitas sedang; 42,10% tidak melakukan olahraga berat, dan 43,20% mempunyai kegiatan duduk dan berbaring ≥ 120 menit dalam sehari. Sedangkan pada subjek prediabetes yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, 34,6% subjek mempunyai aktivitas berat; 21% tidak melakukan olahraga berat, dan 21,40% mempunyai kegiatan duduk dan berbaring ≥ 120 menit dalam sehari. Berdasarkan aktivitas dalam perjalanan, antar subjek prediabetes yang mengalami konversi maupun tidak, distribusi kedua kelompok hampir sama. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan aktivitas fisik yang dimiliki subjek. Deskripsi distribusi aktivitas fisik pada subjek yang mengalami konversi status selama 5 tahun pengamatan disajikan pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Distribusi Aktivitas Fisik Responden dengan Status Prediabetes

Aktivitas Fisik	Status Konversi Pada Prediabetes			Total f/u 5 th	p value
	Regresi Normoglikemik	Tidak Konversi	Progresif Diabetes		
Aktivitas Berat					
- Ya	9 (34,6%)	8 (30,8%)	9 (34,6%)	25 (100%)	0,706
- Tidak	147 (42,60%)	129 (37,40%)	69 (20,0%)	345 (100%)	
Aktivitas Sedang					
- Ya	143 (43,10%)	120 (36,10%)	69 (20,8%)	332 (100%)	0,476
- Tidak	13 (33,30%)	17 (43,60%)	9 (23,10%)	39 (100%)	
Aktivitas Perjalanan					
- Ya	121 (41,30%)	111 (37,90%)	61 (20,8%)	293 (100%)	0,739
- Tidak	35 (44,90%)	26 (33,30%)	17 (21,80%)	78 (100%)	
Olahraga Berat					
- Ya	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	5 (100%)	0,824
- Tidak	154 (42,10%)	135 (36,90%)	77 (21,0%)	366 (100%)	
Olahraga Sedang					
- Ya	45 (40,90%)	43 (39,10%)	22 (20,0%)	110 (100%)	0,729
- Tidak	111 (42,50%)	94 (36,0%)	56 (21,50%)	261 (100%)	
Duduk Berbaring					
- ≥ 120 menit	121 (43,20%)	99 (35,40%)	60 (21,40%)	280 (100%)	0,954
- < 120 menit	35 (38,50%)	38 (41,80%)	18 (19,80%)	91 (100%)	

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

5.1.10 Karakteristik Subjek Normoglikemik Berdasarkan Aktivitas Fisik

Pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas diabetes, sebesar 30 subjek (2,5%) tidak mempunyai aktivitas berat dan 2,5% mempunyai kegiatan duduk dan berbaring ≥ 120 menit dalam sehari. Pada subjek yang tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik sebesar 80,3% mempunyai aktivitas fisik berat dan 75,6% mempunyai kegiatan duduk dan berbaring ≥ 120 menit dalam sehari. Berdasarkan aktivitas dalam perjalanan, antar subjek prediabetes yang mengalami konversi maupun tidak, distribusi kedua kelompok hampir sama. Secara statistik, tidak terdapat perbedaan proporsi konversi berdasarkan aktivitas fisik yang dimiliki subjek. Deskripsi distribusi aktivitas fisik pada subjek yang mengalami konversi status selama 5 tahun pengamatan disajikan pada tabel 5.10.

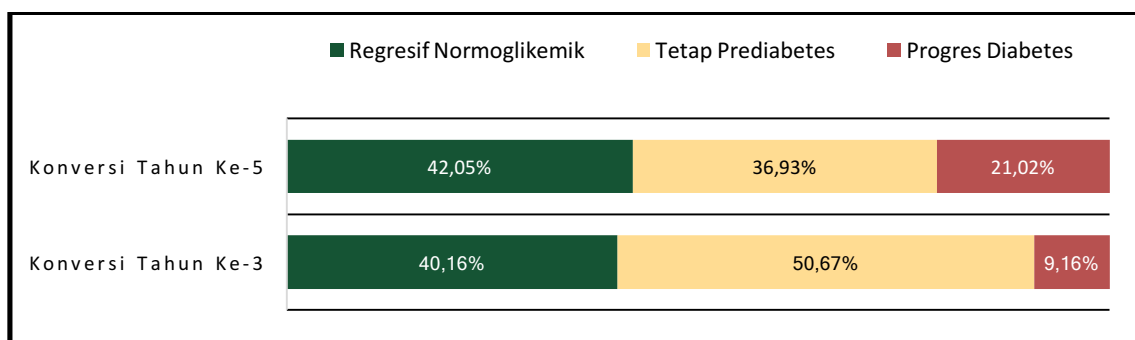
5.10 Tabel Distribusi Aktivitas Fisik Responden dengan Status Normoglikemik

Aktivitas Fisik	Konversi Pada Normoglikemik			Total f/u 5 th	p value
	Tidak Konversi	Progresif Prediabetes	Progresif Diabetes		
Aktifitas Berat					
- Ya	61 (80,3%)	14 (18,4%)	1 (1,3%)	76 (100%)	0,389
- Tidak	927 (75,7%)	267 (21,8%)	30 (2,5%)	1224 (100%)	
Aktifitas Sedang					
- Ya	902 (75,9%)	257 (21,4%)	29 (2,4%)	1188 (100%)	0,911
- Tidak	86 (76,8%)	24 (21,4%)	2 (1,8%)	112 (100%)	
Aktifitas Perjalanan					
- Ya	796 (75,6%)	229 (21,7%)	28 (2,7%)	1053 (100%)	0,919
- Tidak	192 (77,7%)	52 (21,1)	3 (1,2%)	247 (100%)	
Olahraga Berat					
- Ya	16 (76,2%)	4 (19%)	1 (4,8%)	21 (100%)	0,816
- Tidak	972 (76%)	277 (21,7%)	30 (2,3%)	1279 (100%)	
Olahraga Sedang					
- Ya	308 (76,2%)	85 (21%)	11 (2,7%)	404 (100%)	0,723
- Tidak	680 (75,9%)	196 (21,9%)	20 (2,2%)	896 (100%)	
Duduk Berbaring					
- ≥ 120 menit	734 (75,6%)	213 (21,9%)	24 (2,5%)	971 (100%)	0,510
- < 120 menit	254 (77,2%)	68 (20,7%)	7 (2,1%)	329 (100%)	

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

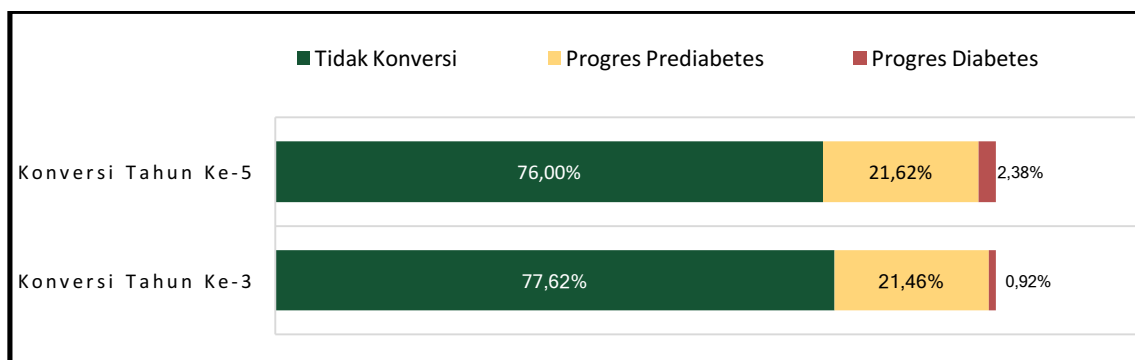
5.2 Insiden Konversi Pada Subjek Prediabetes dan Normoglikemik

Hasil analisis data penelitian menunjukkan bahwa dari 371 responden dengan status prediabetes pada awal pengamatan, pada tahun ke-3 pengamatan sebanyak 40,16% (149 subjek) mengalami regresivitas menjadi normoglikemik, 50,67% (188 subjek) tidak mengalami konversi atau tetap pada status prediabetes, dan 9,16% (34 subjek) diantaranya mengalami konversi progresivitas menjadi diabetes. Sedangkan pada tahun ke-5 pengamatan, 42,05% (156 subjek) mengalami regresivitas menjadi normoglikemik, 36,93% (137 subjek) tidak mengalami konversi atau tetap pada status prediabetes, dan 21,02% (78 subjek) diantaranya mengalami konversi progresivitas menjadi diabetes.



Gambar 5.4. Insiden Konversi Subjek Prediabetes

Pada subjek dengan *baseline* status normoglikemik yaitu sebanyak 1300 responden, pada tahun ke-3 pengamatan sebanyak 0,92% (12 subjek) mengalami progresivitas diabetes, 21,46% (279 subjek) mengalami progresivitas prediabetes, dan 77,62% (1009 subjek) tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik. Sedangkan setelah 5 tahun *follow up*, 2,38% (31 subjek) diantaranya mengalami progresivitas diabetes, 21,62% (281 subjek) mengalami progresivitas prediabetes, dan 76% (988 subjek) tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik.



Gambar 5.5. Insiden Konversi Subjek Normoglikemik

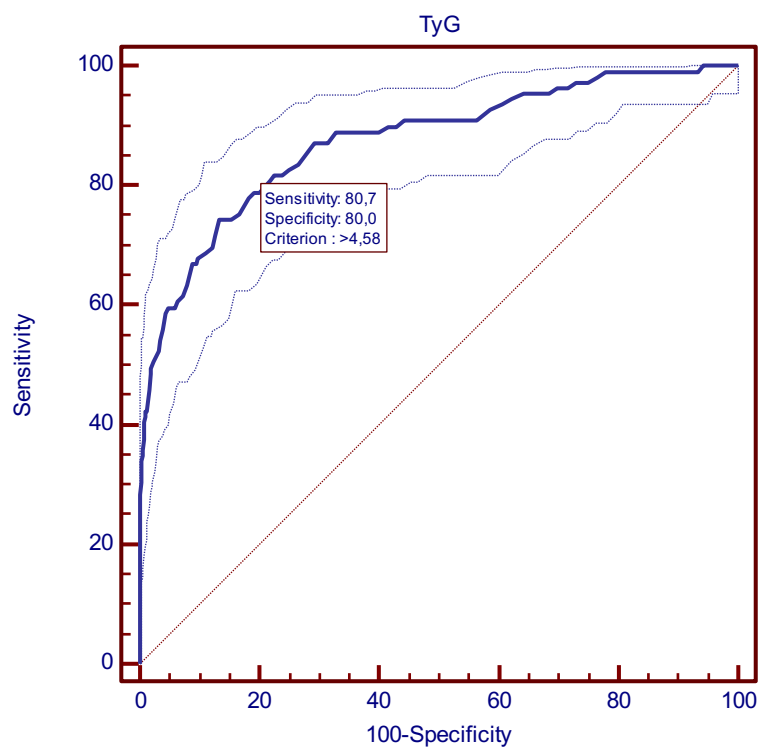
5.3 Nilai Prediksi TyG index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT

Hasil analisis ROC untuk memperoleh nilai *cut off point* dari TyG Index pada masing-masing kategori kadar glukosa darah berdasarkan *Oral Glucose Tolerance Test/OGTT* (Tes Toleransi Glukosa Terganggu) adalah sebagai berikut.

Tabel 5.11 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT

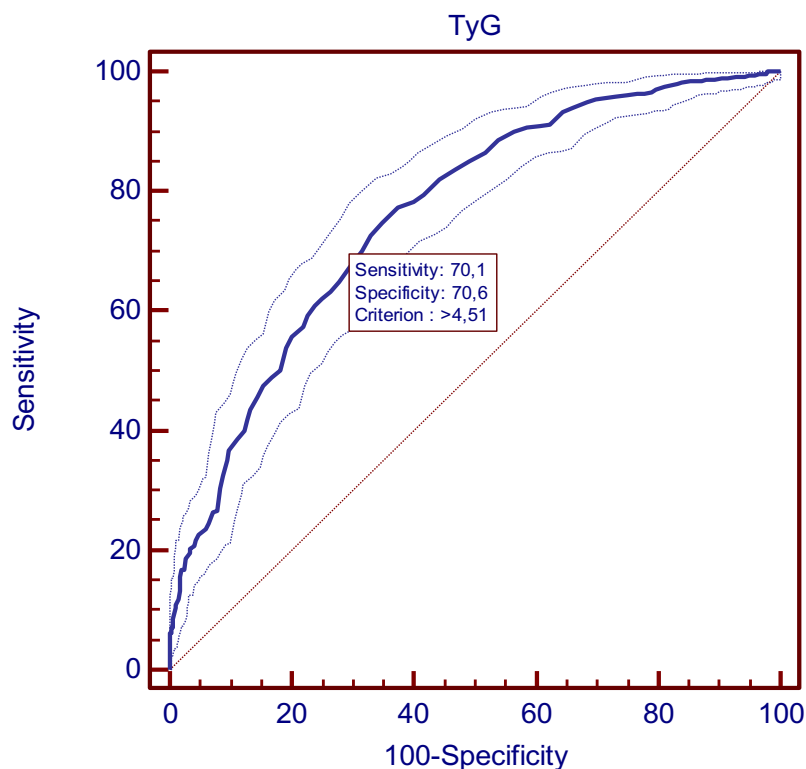
Status	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC	CI 95%
Diabetes	>4,58	80,7%	80,0%	0,874	0,855 to 0,892
Prediabetes	4,51 - 4,58	70,1%	70,6%	0,762	0,740 to 0,783
Normoglikemik	<4,51				

Nilai *cut off point* TyG index yang diperoleh dari analisis ROC pada subjek diabetes adalah >4,58 dengan sensitivitas 80,7% dan spesifisitas 80%. Artinya TyG index mempunyai kemampuan sebagai marker yang dapat memprediksi seseorang benar pada status diabetes adalah sebesar 80,7% dan benar dalam memprediksi seseorang tidak pada status diabetes sebesar 80%. Nilai AUC adalah 0,874 mengindikasikan bahwa TyG Index sebagai marker diabetes, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *very good*. Kurva ROC disajikan dalam gambar 5.6.



Gambar 5.6. Kurva ROC TyG Index pada Subjek Diabetes

Sedangkan nilai *cut off point* pada subjek prediabetes adalah $<4,51$ dengan sensitivitas 70,1% dan spesifisitas 70,6%. Artinya TyG index mempunyai kemampuan sebagai marker yang dapat memprediksi seseorang benar pada status prediabetes adalah sebesar 70,1% dan benar dalam memprediksi seseorang tidak pada status prediabetes adalah sebesar 70,6%. Nilai AUC adalah 0,762 mengindikasikan bahwa TyG Index sebagai marker prediabetes, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *good*. Kurva ROC disajikan dalam gambar 5.7.



Gambar 5.7. Kurva ROC TyG Index pada Subjek Prediabetes

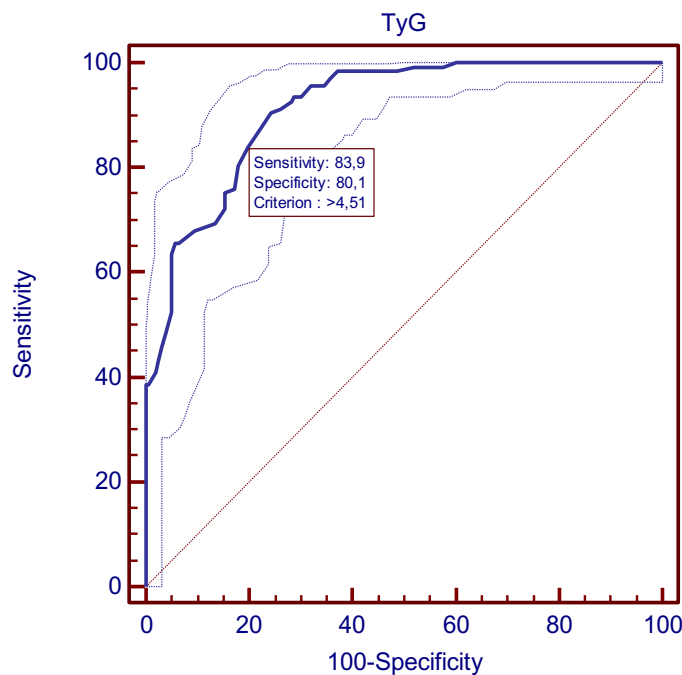
5.4 Nilai Prediksi TyG index Terhadap Status Konversi Pada Subjek Prediabetes

Berdasarkan hasil analisis ROC yang digunakan untuk mendapatkan *nilai cut off point* dari TyG Index setelah 5 tahun pengamatan pada subjek prediabetes diperoleh hasil sebagaimana tabel 5.12.

Tabel 5.12. Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi pada Subjek Prediabetes

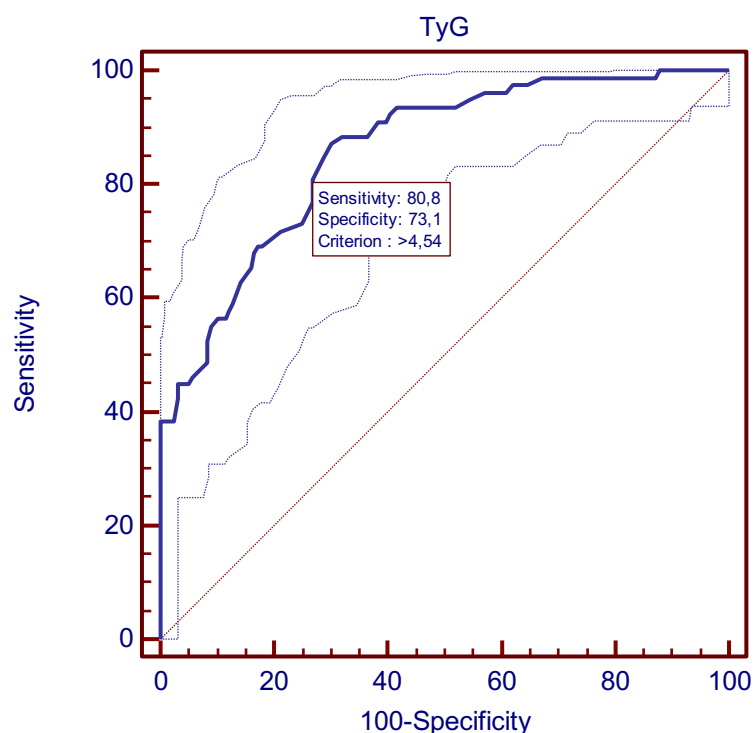
Status Konversi 5 Tahun	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC	CI 95%
Regresi Normoglikemik	<4,51	83,9%	80,1%	0,913	0,875-0,943
Tidak Konversi	4,51 - 4,54				
Progres Diabetes	>4,54	80,8%	73,1%	0,858	0,807-0,900

Nilai *cut off point* TyG index yang diperoleh dari analisis ROC pada subjek prediabetes yang mengalami regresivitas menjadi normoglikemik adalah >4,51 dengan sensitivitas 83,9% dan spesifisitas 80,1%. Artinya TyG index mempunyai kemampuan sebagai marker yang dapat memprediksi seseorang dengan prediabetes dalam 5 tahun kemudian, benar dapat mengalami regresivitas menjadi normoglikemik adalah sebesar 80,7% dan benar dalam memprediksi seseorang dengan status prediabetes tidak dapat mengalami regresivitas menjadi normoglikemik sebesar 80,1%. Nilai AUC adalah 0,913 mengindikasikan bahwa TyG Index sebagai marker konversi regresivitas prediabetes menjadi normoglikemik, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *excellent*. Kurva ROC disajikan dalam gambar 5.8.



Gambar 5.8. Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Regresivitas Prediabetes Menjadi Normoglikemik

Sedangkan nilai *cut off point* pada subjek prediabetes yang mengalami progresivitas diabetes adalah $>4,54$ dengan sensitivitas 80,8% dan spesifisitas 73,1%. Artinya TyG index mempunyai kemampuan sebagai marker yang dapat memprediksi seseorang dengan prediabetes dalam 5 tahun kemudian, dapat mengalami progresivitas menjadi diabetes adalah sebesar 80,8% dan benar dalam memprediksi seseorang dengan prediabetes tidak mengalami progresivitas menjadi diabetes sebesar 73,1%. Nilai AUC adalah 0,858 mengindikasikan bahwa TyG Index sebagai marker konversi progresivitas prediabetes menjadi diabetes, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *very good*. Kurva ROC disajikan dalam gambar 5.9.



Gambar 5.9. Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Progresivitas Prediabetes Menjadi Diabetes

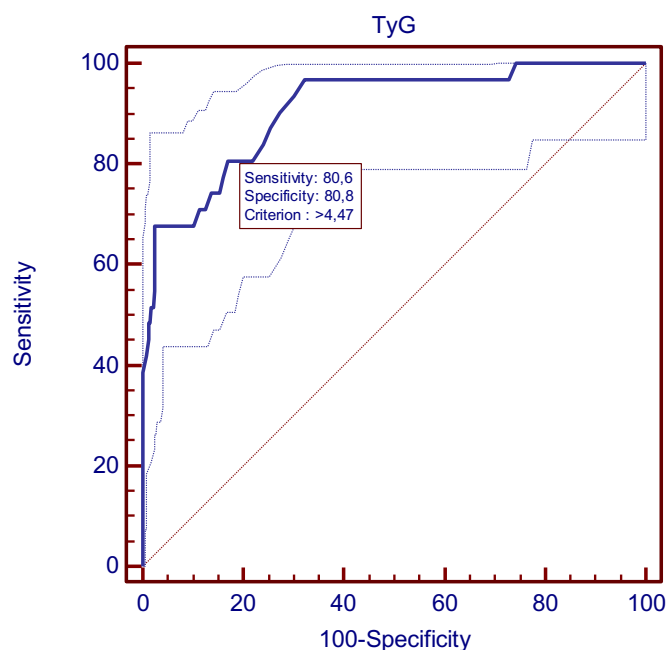
5.5 Nilai Prediksi TyG index Terhadap Status Konversi Pada Subjek Normoglikemik

Berdasarkan hasil analisis ROC yang digunakan untuk mendapatkan *nilai cut off point* dari TyG Index setelah 5 tahun pengamatan pada subjek normoglikemik diperoleh hasil sebagaimana tabel 5.13.

Tabel 5.13 Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi pada Subjek Normoglikemik

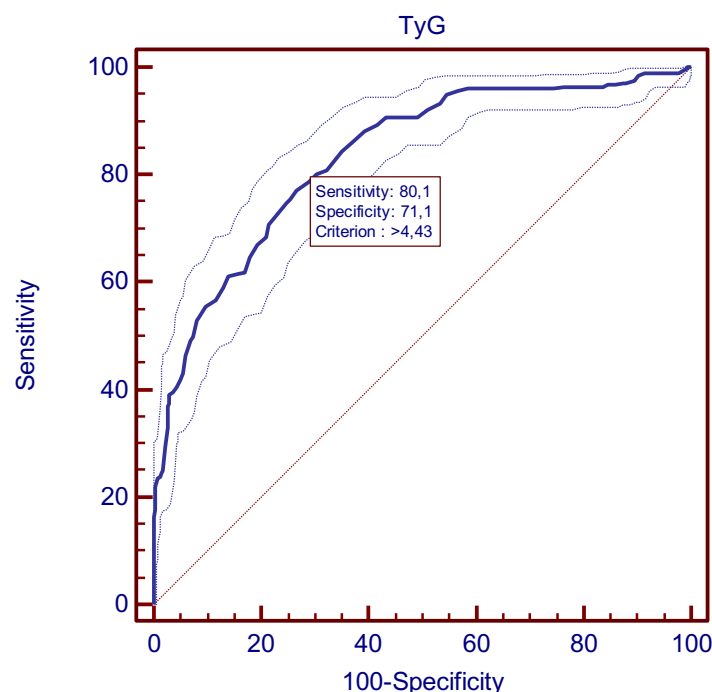
Status Konversi 5 Tahun	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC	CI 95%
Tidak Konversi	$\leq 4,43$	80,1%	71,1%	0,834	0,812 - 0,854
Progres Prediabetes	4,44 - 4,47				
Progres Diabetes	$> 4,47$	80,6%	80,8%	0,909	0,890 to 0,926

Nilai *cut off point* TyG index yang diperoleh dari analisis ROC pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes adalah $>4,47$ dengan sensitivitas 80,6% dan spesifisitas 80,8%. Artinya TyG index mempunyai kemampuan sebagai marker yang dapat memprediksi seseorang dengan normoglikemik dalam 5 tahun kemudian, benar dapat mengalami progresivitas menjadi diabetes adalah sebesar 80,6% dan benar dalam memprediksi seseorang dengan normoglikemik tidak dapat mengalami progresivitas menjadi diabetes sebesar 80,8%. Nilai AUC adalah 0,909 mengindikasikan bahwa TyG Index sebagai marker konversi progresivitas normoglikemik menjadi diabetes, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *excellent*. Kurva ROC disajikan dalam gambar 5.10.



Gambar 5.10. Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Progresivitas Normoglikemik Menjadi Diabetes

Sedangkan nilai *cut off point* pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes adalah $\geq 4,43$ dan $\leq 4,47$ dengan sensitivitas 80,1% dan spesifisitas 71,1%. Artinya TyG index mempunyai kemampuan sebagai marker yang dapat memprediksi seseorang dengan normoglikemik dalam 5 tahun kemudian dapat mengalami progresivitas menjadi prediabetes adalah sebesar 80,1% dan benar dalam memprediksi seseorang dengan normoglikemik tidak mengalami progresivitas menjadi prediabetes sebesar 71,1%. Nilai AUC adalah 0,834 mengindikasikan bahwa TyG Index sebagai marker konversi progresivitas normoglikemik menjadi diabetes, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *very good*. Kurva ROC disajikan dalam gambar 5.11.



Gambar 5.11. Kurva ROC TyG Index Terhadap Konversi Progresivitas Normoglikemik Menjadi Prediabetes

5.6. Hazard Ratio dan AR% TyG Index Pada Subjek Prediabetes

5.6.1. Hazard Ratio dan AR% TyG Index Terhadap Regresivitas Normoglikemik

Hasil analisis menunjukkan bahwa jumlah subjek dengan status awal prediabetes yang mengalami progresivitas menjadi diabetes ada 78 subjek dan 156 subjek mengalami regresivitas atau kembali mempunyai glukosa darah terkategori normal. Dalam waktu 5 tahun, pada subjek yang mempunyai TyG index $>4,54$ sebanyak 63 orang (60,0%) diantaranya mengalami progresivitas menjadi diabetes. Sebanyak 114 subjek (88,4%) dengan TyG index $\leq 4,54$ kembali mempunyai status normoglikemik. Uji statistik menunjukkan TyG index mempunyai asosiasi yang bermakna dengan kejadian konversi regresivitas prediabetes menjadi normoglikemik setelah 5 tahun pengamatan dengan $HR=0,199$ ($CI\ 95\% = 0,11 - 0,35$). Artinya, seseorang yang mempunyai status glukosa darah prediabetes dan TyG index $<4,54$ dalam 5 tahun kemudian masih mempunyai peluang 5,02 kali untuk mengalami regresivitas menjadi normoglikemik.

Tabel 5.14 Asosiasi TyG Index dengan Konversi Regresivitas Normoglikemik Pada Subjek Prediabetes

TyG Index	Status Konversi Pada Prediabetes		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI		p value
	Progresif Diabetes	Regresi Normoglikemik			Lower	Upper	
$\leq 4,54$	63 (60,0%)	42 (40,0%)	105 (100%)	<u>0,199</u>	0,11 – 0,35		0,000
$> 4,54$	15 (11,6%)	114 (88,4%)	129 (100%)				

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

Setelah dilakukan perhitungan (tabel 5.15) dampak potensial dengan *Attributable Risk %* (AR%) yakni ukuran estimasi besarnya dampak terhadap *outcome* yang terjadi jika suatu *exposure* dicegah. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa nilai AR% dari TyG Index adalah 80,67%. Artinya, subjek prediabetes dengan TyG index $>4,54$ akan dapat kembali ke normoglikemik sebesar 80,67% jika TyG Index dapat diturunkan menjadi $\leq 4,54$.

Tabel 5.15 Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Prediabetes

TyG Index	Progres Diabetes	Total f/u 5 tahun	Cumulatif Insidens	AR ($I_e - I_{ue}$)	AR% ($(I_e - I_{ue})/I_e$)
$> 4,54$	63	105	0,600	0,484	80,67%
$\leq 4,54$	15	129	0,116		

*f/u : follow up

5.6.2. Analisis Multivariabel TyG Index Terhadap Regresivitas Normoglikemik

Analisis multivariabel juga dilakukan untuk mengetahui asosiasi TyG Index terhadap konversi status setelah di *adjusted* (dikontrol) oleh variabel kovariat. Variabel sosiodemografi, riwayat keluarga, aktivitas fisik, dan faktor reproduksi tidak masuk dalam analisis multivariat karena mempunyai p value >0,25 (hasil analisis terlampir). Variabel yang masuk dalam analisis multivariabel adalah variabel yang secara substansi dan statistik mempunyai asosiasi pada analisis bivariabel (tabel 5.16).

Tabel 5.16 Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi

Variabel	Status Konversi Pada Prediabetes		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI		p value
	Regresi Normoglikemik	Progresif Diabetes			Lower	Upper	
TyG Index							
≤ 4,54	114 (88,4%)	15 (11,6%)	129 (100%)	0,199	0,113-0,349		0,000
> 4,54	42 (40,0%)	63 (60,0%)	105 (100%)				
Kolesterol Total							
< 200 mg/dl	79 (73,8%)	28 (26,2%)	107 (100%)	0,622	0,391-0,988		0,405
≥200 mg/dl	77 (60,6%)	50 (39,4%)	127 (100%)				
LDL							
< 100 mg/dl	22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100%)	0,837	0,418-1,677		0,617
≥100 mg/dl	134 (66,0%)	69 (34,0%)	203 (100%)				
HDL							
< 50 mg/dl	58 (53,7%)	50 (46,3%)	108 (100%)	1,983	1,248-3,150		0,004
≥ 50 mg/dl	98 (77,8%)	28 (22,2%)	126 (100%)				
IMT							
< 23 kg/m ²	51 (89,5%)	6 (10,5%)	57 (100%)	0,261	0,113-0,600		0,002
≥ 23 kg/m ²	105 (59,3%)	72 (40,7%)	177 (100%)				
Lingkar Perut							
< 80 cm	73 (85,9%)	12 (14,1%)	85 (100%)	0,307	0,166-0,568		0,000
≥ 80 cm	83 (55,7%)	66 (44,3%)	149 (100%)				
Sistolik							
< 120 mmHg	63 (81,8%)	14 (18,2%)	77 (100%)	0,461	0,259-0,823		0,009
≥ 120 mmHg	93 (59,2%)	64 (40,8%)	157 (100%)				
Diastolik							
< 80 mmHg	72 (78,3%)	20 (21,7%)	92 (100%)	0,547	0,329-0,910		0,020
≥ 180 mmHg	84 (59,2%)	58 (40,8%)	142 (100%)				

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

Langkah yang dilakukan sebelum melakukan analisis multivariat adalah menguji asumsi *proportional hazard*. Pendekatan yang dapat digunakan untuk menguji asumsi *proportional hazard* adalah dengan *time-dependent variables*. Hasil uji asumsi *proportional hazard* dapat dilihat pada Tabel 5.17 di bawah ini.

Tabel 5.17 Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	p value
TyG Index	0,675
Kolesterol Total	0,796
LDL	0,830
HDL	0,840
IMT	0,054
Lingkar Perut	0,822
Sistolik	0,992
Diastolik	0,446

* *time-dependent*, p value = 0,05

Berdasarkan uji asumsi *proportional hazard*, semua variabel diketahui memenuhi asumsi *proportional hazard* (p value > 0,05). Oleh karena itu, maka analisis yang akan digunakan pada analisis multivariat adalah *Cox Regression Proportional Hazard*. Semua variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard* dimasukkan ke dalam model. Hasil analisis multivariabel dengan semua variabel kovariat adalah sebagai berikut:

Tabel 5.18 Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Regresivitas Normoglikemik Pada Subjek Prediabetes

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	-1,363	0,325	0,256	0,135	0,484	0,000
Kolesterol Total	0,018	0,277	1,018	0,591	1,755	0,947
LDL	0,059	0,384	1,061	0,499	2,255	0,877
HDL	0,137	0,258	1,147	0,691	1,902	0,594
IMT	-0,373	0,517	0,688	0,249	1,895	0,470
Lingkar Perut	-0,507	0,378	0,601	0,286	1,266	0,179
Sistolik	-0,667	0,379	0,513	0,244	1,079	0,079
Diastolik	0,284	0,335	1,328	0,688	2,566	0,397

*Cox Regression, p value = 0,05

Selanjutnya dilakukan uji interaksi untuk mengetahui ada tidaknya *effect modifier* dari variabel kovariat yang dapat menyebabkan heterogenitas efek TyG Index pada tingkat atau strata exposure lain. Uji interaksi dilakukan melalui seleksi Model HWF (*Hierarchially Well Formulated Model*) dengan cara mengeluarkan secara bertahap interaksi yang tidak signifikan dan dilakukan secara bertahap dimulai dari yang memiliki p-value paling besar atau mendekati angka satu. Jika nilai $p < 0,05$ berarti secara statistik terdapat interaksi. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai p value interaksi $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi diantara variabel TyG index dengan variabel kovariat.

Tabel 5.19 Hasil Uji Interaksi

Variabel Interaksi	p value	Keterangan
Lingkar Perut*TyG_Index	0,128	Tidak Ada Interaksi
Kolesterol Total*TyG_Index	0,667	Tidak Ada Interaksi
LDL*TyG_Index	0,196	Tidak Ada Interaksi
HDL*TyG_Index	0,711	Tidak Ada Interaksi
IMT*TyG_Index	0,655	Tidak Ada Interaksi
Sistolik*TyG_Index	0,068	Tidak Ada Interaksi
Diastolik*TyG_Index	0,052	Tidak Ada Interaksi

*Cox Regression, p value = 0,05

Berdasarkan hasil akhir analisis setelah mengeluarkan satu per satu variabel yang mempunyai p value $> 0,05$ dapat disimpulkan bahwa, hazard ratio TyG Index terhadap kejadian konversi regresivitas menjadi normoglikemik adalah sebesar 0,242 (95% CI = 0,135 – 0,433) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkar perut.

Tabel 5.20 Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Regresivitas Normoglikemik Pada Subjek Prediabetes

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	-1,418	0,297	0,242	0,135	0,433	0,000
Lingkar Perut	-0,724	0,324	0,485	0,256	0,914	0,025

*Cox Regression, p value = 0,05

Maka, probabilitas seorang dengan prediabetes untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes dapat dirumuskan dalam persamaan sebagai berikut:

$$H(t) = H_0(t)^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n)}$$

$$H(t) = H_0(t)^{(-1,418 \cdot \text{TyG Index} - 0,724 \cdot \text{Lingkar_Perut})}$$

Contoh Kasus :

Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori prediabetes, mempunyai **TyG index <4,54** (koding=1) dan **lingkar perut <80cm** (koding=0). Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko menderita diabetes sebesar:

$$H(t) = H_0(t)^{(-1,418 \cdot \text{TyG Index} - 0,724 \cdot \text{Lingkar_Perut})}$$

$$H(5) = H_0(5)^{(-1,418 \cdot 1 - 0,724 \cdot 0)}$$

$$HR = 0,10$$

Artinya: Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori prediabetes, mempunyai TyG index <4,54 dan lingkar perut <80cm. Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai mempunyai peluang 10 kali untuk mengalami regresivitas menjadi normoglikemik.

Berdasarkan hasil analisis, Baseline Survival pada tahun ke-5 adalah 0,0015724. Maka Fungsi Survival juga dapat dihitung sebagai berikut :

$$S(t) = S_0(t)^{\exp(-1,418 \cdot \text{TyG Index} - 0,724 \cdot \text{Lingkar_Perut})}$$

$$S(5) = 0,0015724^{\exp(-1,418 \cdot 1 - 0,724 \cdot 0)} = 7,1 \times 10^{10} = >710 \%$$

Artinya, kemungkinan wanita tersebut untuk survive dengan regresivitas normoglikemik setelah 5 tahun adalah >710 % dibandingkan wanita yang mempunyai TyG index >4,54 dan lingkar perut >80cm.

5.6.3 Hazard Ratio dan AR% TyG Index Terhadap Tidak Terjadinya Konversi

Hasil analisis pada subjek prediabetes juga menunjukkan bahwa jumlah subjek yang mengalami regresivitas normoglikemik ada 156 subjek dan 137 subjek tidak mengalami konversi (tetap prediabetes). Hasil analisis sebagaimana tabel 5.21.

Tabel 5.21 Asosiasi TyG Index dengan Tidak Terjadinya Konversi Pada Subjek Prediabetes

TyG Index	Status Konversi Pada Prediabetes		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI	p value
	Tidak Konversi	Regresi Normoglikemik				
> 4,54	62 (59,6%)	42 (40,4%)	104 (100%)	1,54	1,10 – 2,16	0,011
≤ 4,54	75 (39,7%)	114 (60,3%)	189 (100%)			

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

Tabel 5.21 menunjukkan bahwa dalam waktu 5 tahun, pada subjek dengan TyG index >4,54 sebanyak 62 subjek (59,6%) diantaranya tidak mengalami konversi (tetap prediabetes). Sebanyak 114 subjek (60,3%) dengan TyG index ≤ 4,54 mengalami regresi atau kembali mempunyai status normoglikemik. Uji statistik menunjukkan bahwa TyG index mempunyai asosiasi yang bermakna dengan kejadian konversi prediabetes setelah 5 tahun pengamatan dengan HR=1,54 (CI 95% = 1,10 – 2,16). Artinya, seseorang yang mempunyai status glukosa darah prediabetes dan TyG index >4,54 dalam 5 tahun kemudian jika tidak melakukan intervensi pencegahan yang optimal, akan berisiko 1,54 kali untuk tetap dengan status prediabetes.

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa nilai AR% dari TyG Index adalah 33,56% menunjukkan bahwa pada subjek prediabetes dengan TyG index >4,54 dapat regresi ke normoglikemik sebesar 33,56% jika dapat mengubah TyG Index menjadi ≤ 4,54. Hasil perhitungan tertuang pada tabel 5.22.

Tabel 5.22 Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index

TyG Index	Tetap Prediabetes	Total f/u 5 tahun	Cumulatif Insidens	AR (I _e - I _{ue})	AR% (I _e - I _{ue})/I _e
> 4,54	62	104	0,596	0,20	33,56%
≤ 4,54	75	189	0,396		

Sebelum analisis multivariabel, analisis bivariabel dilakukan untuk mengetahui HR *Unadjusted* dari variabel utama dan covariable. Variabel yang masuk dalam analisis multivariabel adalah variabel yang secara substansi dan statistik mempunyai asosiasi pada analisis bivariabel (tabel 5.23).

Tabel 5.23 Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi

Variabel	Status Konversi Pada Prediabetes		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI		p value
	Tidak Konversi	Regresi Normoglikemik			Lower	Upper	
TyG Index							
> 4,54	62 (59,6%)	42 (40,4%)	104 (100%)	1,54	1,10 – 2,16	0,011	
≤ 4,54	75 (39,7%)	114 (60,3%)	189 (100%)				
Kolesterol Total							
≥200 mg/dl	77 (50,0%)	77 (50%)	154 (100%)	1,15	0,82-1,61	0,413	
< 200 mg/dl	60 (43,2%)	79 (56,8%)	139 (100%)				
LDL							
≥100 mg/dl	119 (47,0%)	134 (53,0%)	253 (100%)	0,960	0,58-1,56	0,873	
< 100 mg/dl	18 (45%)	22 (55,0%)	40 (100%)				
HDL							
≥ 50 mg/dl	76 (43,7%)	98 (56,3%)	174 (100%)	0,89	0,63-1,24	0,489	
< 50 mg/dl	61 (51,3%)	58 (48,7%)	119 (100%)				
IMT							
≥ 23 kg/m ²	112 (51,6%)	105 (48,4%)	217 (100%)	1,64	1,06-2,53	0,025	
< 23 kg/m ²	25 (32,9%)	51 (67,1%)	76 (100%)				
Lingkar Perut							
≥ 80 cm	86 (50,9%)	83 (49,1%)	169 (100%)	1,17	0,83-1,65	0,369	
< 80 cm	51 (41,1%)	73 (58,9%)	124 (100%)				
Sistolik							
≥ 120 mmHg	104 (52,8%)	93 (47,2%)	197 (100%)	1,58	1,06-2,31	0,022	
< 120 mmHg	33 (34,4%)	63 (65,6%)	96 (100%)				
Diastolik							
≥ 180 mmHg	96 (53,3%)	84 (46,7%)	180 (100%)	1,50	1,04-2,16	0,031	
< 80 mmHg	41 (36,3%)	72 (63,7%)	113 (100%)				

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

Langkah yang dilakukan sebelum melakukan analisis multivariat adalah menguji asumsi *proportional hazard*. Hasil uji asumsi *proportional hazard* dapat dilihat pada Tabel 5.24 di bawah ini.

Tabel 5.24 Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	p value
TyG Index	0,364
Kolesterol Total	0,176
LDL	0,055
HDL	0,556
IMT	0,718
Lingkar Perut	0,863
Sistolik	0,133
Diastolik	0,508

* *time-dependent*, p value = 0,05

Berdasarkan uji asumsi *proportional hazard*, semua variabel diketahui memenuhi asumsi *proportional hazard* (p value > 0,05). Oleh karena itu, maka analisis yang akan digunakan pada analisis multivariat adalah *Cox Regression Proportional Hazard*. Semua variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard* dimasukkan ke dalam model.

Tabel 5.25 Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Tidak Terjadinya Konversi Pada Subjek Prediabetes

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	0,348	0,195	1,417	0,966	2,077	0,074
Kolesterol Total	0,051	0,203	1,053	0,706	1,570	0,800
LDL	-0,171	0,280	0,842	0,486	1,459	0,542
HDL	-0,477	0,185	0,953	0,662	1,371	0,797
IMT	0,476	0,260	1,562	0,938	2,603	0,086
Lingkar Perut	-0,204	0,260	0,815	0,543	1,22	0,322
Sistolik	0,345	0,261	1,412	0,845	2,358	0,187
Diastolik	0,098	0,251	1,103	0,674	1,805	0,695

*Cox Regression, p value = 0,05

Selanjutnya dilakukan uji interaksi untuk mengetahui ada tidaknya *effect modifier* dari variabel kovariat.

Tabel 5.26 Hasil Uji Interaksi

Variabel Interaksi	p value	Keterangan
Lingkar Perut*TyG_Index	0,910	Tidak Ada Interaksi
Kolesterol Total*TyG_Index	0,268	Tidak Ada Interaksi
LDL*TyG_Index	0,982	Tidak Ada Interaksi
HDL*TyG_Index	0,433	Tidak Ada Interaksi
IMT*TyG_Index	0,262	Tidak Ada Interaksi
Sistolik*TyG_Index	0,060	Tidak Ada Interaksi
Diastolik*TyG_Index	0,207	Tidak Ada Interaksi

*Cox Regression, p value = 0,05

Berdasarkan hasil akhir analisis setelah mengeluarkan satu per satu variabel yang mempunyai p value >0,05 dapat disimpulkan bahwa, hazard ratio TyG Index terhadap tidak terjadinya konversi adalah sebesar 1,509 (95% CI = 1,077 – 2,114) setelah *diadjusted* oleh variabel tekanan darah sistolik.

Tabel 5.27 Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Tidak Terjadinya Konversi Pada Subjek Prediabetes

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	0,411	0,172	1,509	1,077	2,114	0,017
Sistolik	0,425	0,196	1,531	1,042	2,249	0,030

*Cox Regression, p value = 0,05

Maka, probabilitas seorang dengan prediabetes untuk tidak mengalami konversi dapat dirumuskan dalam persamaan sebagai berikut:

$$H(t) = H_0(t)^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n)}$$

$$H(t) = H_0(t)^{(0,411 * \text{TyG Index} + 0,425 * \text{sistolik})}$$

Contoh Kasus :

Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori prediabetes, mempunyai **TyG index >4,54** (koding=1) dan **sistolik <120mmHg** (koding=0). Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko untuk tetap prediabetes sebesar:

$$H(t) = H_0(t)^{(0,411 \cdot \text{TyG Index} + 0,425 \cdot \text{sistolik})}$$

$$H(5) = H_0(5)^{(0,411 \cdot 1 + 0,425 \cdot 0)}$$

$$HR = 1,94$$

Artinya: Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori prediabetes, mempunyai TyG index >4,54 dan sistolik <120mmHg. Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko untuk tetap prediabetes sebesar 1,94 kali dibandingkan dengan wanita yang mempunyai TyG index <4,54 dan sistolik <120mmHg.

Berdasarkan hasil analisis, Baseline Survival pada tahun ke-5 adalah 0.23472011. Maka Fungsi Survival juga dapat dihitung sebagai berikut :

$$S(t) = S_0(t)^{\exp(0,411 \cdot \text{TyG Index} + 0,425 \cdot \text{sistolik})}$$

$$S(5) = 0.23472011^{\exp(0,411 \cdot 1 + 0,425 \cdot 0)} = 0,198 = 19,83\%$$

Artinya, kemungkinan wanita tersebut untuk survive dengan tetap prediabetes setelah 5 tahun adalah 19,83% dibandingkan dengan wanita yang mempunyai TyG index <4,54 dan sistolik <120mmHg.

5.7. Hazard Ratio dan AR% TyG Index Pada Subjek Normoglikemik

5.7.1. Hazard Ratio dan AR% TyG Index Terhadap Progresivitas Prediabetes

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 1.300 subjek dengan status awal normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes ada 281 subjek dan 988 subjek tidak mengalami konversi (tetap normoglikemik). Hasil analisis sebagaimana tabel 5.28.

Tabel 5.28 Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Prediabetes Pada Subjek Normoglikemik

TyG Index	Status Konversi Pada Normoglikemik		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI	p value
	Progresif Prediabetes	Tidak Konversi				
> 4,43	173 (35,4%)	316 (64,6%)	489 (100%)	2,58	2,03 - 3,28	0,000
≤ 4,43	108 (13,8%)	672 (86,2%)	780 (100%)			

*Cox Regression, p value = 0,05; *f/u : follow up

Tabel 5.28 menunjukkan bahwa dalam waktu 5 tahun, pada subjek yang mempunyai TyG index >4,43 sebanyak 173 subjek diantaranya atau 35,4% mengalami progresivitas menjadi prediabetes. Uji statistik menunjukkan bahwa TyG index mempunyai asosiasi yang bermakna dengan kejadian konversi menjadi prediabetes setelah 5 tahun pengamatan dengan HR=2,58 (CI 95% = 2,03 - 3,28). Artinya, seseorang yang mempunyai status glukosa darah normal dan TyG index >4,43 dalam 5 tahun kemudian jika tidak melakukan intervensi pencegahan yang optimal, akan berisiko 2,58 kali untuk mengalami konversi menjadi prediabetes.

Hasil perhitungan dampak potensial menunjukkan bahwa nilai AR% dari TyG Index adalah 61,02% menunjukkan bahwa pada subjek normoglikemik dengan TyG index >4,43 dapat tercegah mengalami progresivitas menjadi prediabetes sebesar 61,02% jika TyG Index dapat diturunkan menjadi ≤ 4,43. Hasil perhitungan pada tabel 5.29.

Tabel 5.29 Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Normoglikemik

TyG Index	Progresif Prediabetes	Total f/u 5 tahun	Cumulatif Insidens	AR (I _e - I _{ue})	AR% (I _e - I _{ue})/I _e
> 4,43	173	489	0,354	0,216	61,02%
≤ 4,43	108	780	0,138		

5.7.2 Analisis Multivariabel TyG Index Terhadap Progresivitas Prediabetes

Sebelum analisis multivariabel, analisis bivariabel dilakukan untuk mengetahui HR *unadjusted* dari variabel utama dan kovariat. Variabel sosiodemografi, riwayat keluarga, aktivitas fisik, dan faktor reproduksi tidak masuk dalam analisis multivariat karena mempunyai p value >0,25 (hasil analisis terlampir). Variabel yang masuk dalam analisis multivariabel adalah variabel yang secara substansi dan statistik mempunyai asosiasi pada analisis bivariabel (tabel 5.30).

Tabel 5.30 Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi

Variabel	Status Konversi Pada Normoglikemik		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI		p value
	Progres Prediabetes	Tidak Konversi			Lower	Upper	
TyG Index							
> 4,43	173 (35,4%)	316 (64,6%)	489 (100%)	2,58	2,03 - 3,28		0,000
≤ 4,43	108 (13,8%)	672 (86,2%)	672 (100%)				
Kolesterol Total							
≥200 mg/dl	136 (27,0%)	368 (73%)	504 (100%)	1,39	1,10-1,76		0,006
< 200 mg/dl	145 (19,0%)	620 (81%)	765 (100%)				
LDL							
≥100 mg/dl	239 (23,9%)	759 (76,1%)	988 (100%)	1,52	1,09-2,11		0,013
< 100 mg/dl	42 (15,5%)	229 (84,5%)	271 (100%)				
HDL							
≥ 50 mg/dl	154 (19,5%)	635 (80,5%)	789 (100%)	0,726	0,57-0,92		0,008
< 50 mg/dl	127 (26,5%)	353 (73,5%)	480 (100%)				
IMT							
≥ 23 kg/m ²	219 (25,7%)	632 (74,3%)	851 (100%)	1,72	1,29-2,28		0,000
< 23 kg/m ²	62 (14,8%)	356 (85,2%)	418 (100%)				
Lingkar Perut							
≥ 80 cm	173 (27,4%)	458 (72,6%)	631 (100%)	1,62	1,27-2,05		0,000
< 80 cm	108 (16,9%)	530 (83,1%)	638 (100%)				
Sistolik							
≥ 120 mmHg	172 (27,7%)	449 (72,3%)	621 (100%)	1,63	1,28-2,07		0,000
< 120 mmHg	109 (16,8%)	539 (83,2%)	648 (100%)				
Diastolik							
≥ 180 mmHg	158 (28,2%)	402 (71,8%)	560 (100%)	1,62	1,28-2,05		0,000
< 80 mmHg	123 (17,3%)	586 (82,7%)	709 (100%)				

*Cox Regression, p value = 0,05; *f/u : follow up

Langkah yang dilakukan sebelum melakukan analisis multivariat adalah menguji asumsi *proportional hazard*. Hasil uji asumsi *proportional hazard* dapat dilihat pada Tabel 5.31 di bawah ini.

Tabel 5.31 Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	p value
TyG Index	0,903
Kolesterol Total	0,875
LDL	0,676
HDL	0,373
IMT	0,292
Lingkar Perut	0,260
Sistolik	0,665
Diastolik	0,493

* time-dependent, p value = 0,05

Berdasarkan uji asumsi *proportional hazard*, semua variabel diketahui memenuhi asumsi *proportional hazard* (p value > 0,05). Oleh karena itu, maka analisis yang akan digunakan pada analisis multivariat adalah *Cox Regression Proportional Hazard*. Semua variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard* dimasukkan ke dalam model.

Tabel 5.32 Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Prediabetes Pada Subjek Normoglikemik

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	0,773	0,136	2,167	1,659	2,830	0,000
Kolesterol Total	-0,0303	0,137	0,900	0,741	1,269	0,825
LDL	0,143	0,183	1,154	0,806	1,652	0,443
HDL	-0,119	0,127	0,887	0,692	1,137	0,346
IMT	0,161	0,178	1,175	0,828	1,668	0,365
Lingkar Perut	0,85	0,154	1,203	0,888	1,630	0,232
Sistolik	0,168	0,161	1,831	0,863	1,622	0,296
Diastolik	0,141	0,158	1,151	0,843	1,571	0,374

*Cox Regression, p value = 0,05

Selanjutnya dilakukan uji interaksi untuk mengetahui ada tidaknya *effect modifier* dari variabel kovariat yang dapat menyebabkan heterogenitas efek TyG Index pada tingkat atau strata exposure lain. Hasil analisis menunjukkan bahwa setelah dilakukan interaksi, nilai p value interaksi >0,05 yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi.

Tabel 5.33 Hasil Uji Interaksi

Variabel Interaksi	p value	Keterangan
Lingkar Perut*TyG_Index	0,716	Tidak Ada Interaksi
Kolesterol Total*TyG_Index	0,238	Tidak Ada Interaksi
LDL*TyG_Index	0,567	Tidak Ada Interaksi
HDL*TyG_Index	0,522	Tidak Ada Interaksi
IMT*TyG_Index	0,266	Tidak Ada Interaksi
Sistolik*TyG_Index	0,167	Tidak Ada Interaksi
Diastolik*TyG_Index	0,675	Tidak Ada Interaksi

*Cox Regression, p value = 0,05

Sehingga setelah mengeluarkan satu per satu variabel yang mempunyai p value >0,05 nilai hazard ratio TyG Index terhadap kejadian konversi progresivitas menjadi prediabetes pada subjek normoglikemik adalah sebesar 2,270 (95% CI = 1,766 – 2,918) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkar perut dan tekanan darah sistolik.

Tabel 5.34 Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Prediabetes Pada Subjek Normoglikemik

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	0,819	0,128	2,270	1,766	2,918	0,000
Lingkar Perut	0,298	0,128	1,723	1,048	1,733	0,020
Sistolik	0,256	0,127	1,292	1,007	1,657	0,043

*Cox Regression, p value = 0,05

Maka, probabilitas seorang dengan prediabetes untuk mengalami progresivitas menjadi prediabetes dapat dirumuskan dalam persamaan sebagai berikut:

$$H(t) = H_0(t)^{(B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + \dots + B_nX_n)}$$

$$H(t) = H_0(t)^{(0,819 \cdot \text{TyG Index} + 0,298 \cdot \text{lingkar perut} + 0,256 \cdot \text{Sistolik})}$$

Contoh Kasus :

Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori normal, mempunyai **TyG index >4,54** (koding=1), **lingkar perut <80cm** (koding=0), dan **sistolik >120mmHg** (koding=1). Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko untuk mengalami progresivitas menjadi prediabetes sebesar:

$$H(t) = H_0(t)^{(0,819 \cdot \text{TyG Index} + 0,298 \cdot \text{lingkar perut} + 0,256 \cdot \text{Sistolik})}$$

$$H(5) = H_0(5)^{(0,819 \cdot 1 + 0,298 \cdot 0 + 0,256 \cdot 1)}$$

$$HR = 5,64$$

Artinya:

Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori normal, mempunyai TyG index $>4,54$, lingkar perut $<80\text{cm}$, dan sistolik $>80\text{mmHg}$. Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko untuk mengalami progresivitas menjadi prediabetes sebesar 5,64 kali dibandingkan dengan wanita yang mempunyai TyG index $<4,54$, lingkar perut $<80\text{cm}$, dan sistolik $<120\text{mmHg}$.

Berdasarkan hasil analisis, Baseline Survival pada tahun ke-5 adalah 0.8683846. Maka Fungsi Survival juga dapat dihitung sebagai berikut :

$$S(t) = S_0(t)^{\exp(0,819 \cdot \text{TyG Index} + 0,298 \cdot \text{lingkar perut} + 0,256 \cdot \text{Sistolik})}$$

$$S(5) = 0.8683846^{\exp(0,819 \cdot 1 + 0,298 \cdot 0 + 0,256 \cdot 1)} = 0,664 = 66,4\%$$

Artinya, kemungkinan wanita tersebut untuk survive mengalami progresivitas menjadi prediabetes setelah 5 tahun adalah 66,4% dibandingkan dengan wanita yang mempunyai TyG index $<4,54$, lingkar perut $<80\text{cm}$, dan sistolik $<120\text{mmHg}$.

5.7.3 Hazard Ratio dan AR% TyG Index Terhadap Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 1.300 subjek dengan status awal normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes ada 31 subjek dan 988 subjek tidak mengalami konversi (tetap normoglikemik). Dalam waktu 5 tahun, pada subjek yang mempunyai TyG index $>4,43$ sebanyak 19 subjek diantaranya atau 5,7% mengalami progresivitas menjadi diabetes. Uji statistik menunjukkan bahwa TyG index mempunyai asosiasi yang bermakna dengan kejadian konversi diabetes setelah 5 tahun pengamatan dengan $HR=3,26$ ($CI\ 95\% = 1,58 - 6,72$). Artinya, seseorang yang mempunyai status glukosa darah normal dan TyG index $>4,43$ dalam 5 tahun kemudian jika tidak melakukan intervensi pencegahan yang optimal, akan berisiko 3,26 kali untuk mengalami konversi menjadi diabetes. Hasil analisis sebagaimana tabel 5.35 berikut ini:

Tabel 5.35 Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik

TyG Index	Status Konversi Pada Normoglikemik		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI	p value
	Progresif Diabetes	Tidak Konversi				
$> 4,43$	19 (5,7%)	316 (94,3%)	335 (100%)	3,26	1,58 - 6,72	0,001
$\leq 4,43$	12 (1,8%)	672 (98,2%)	684 (100%)			

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa nilai AR% dari TyG Index adalah 70,17% menunjukkan bahwa pada subjek normoglikemik dengan TyG index $>4,43$ dapat tercegah untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes sebesar 70,17% jika TyG Index diturunkan menjadi $\leq 4,43$. Hasil perhitungan sebagaimana pada tabel 5.36.

Tabel 5.36 Perhitungan Dampak Potensial (AR%) TyG Index pada Normoglikemik

TyG Index	Progresif Diabetes	Total f/u 5 tahun	Cumulatif Insidens	AR ($I_e - I_{ue}$)	AR% ($(I_e - I_{ue})/I_e$)
$> 4,43$	19	335	0,057	0,04	70,17%
$\leq 4,43$	12	684	0,017		

5.7.4 Analisis Multivariabel TyG Index Terhadap Progresivitas Diabetes

Analisis multivariabel juga dilakukan untuk mengetahui asosiasi TyG Index terhadap konversi status setelah di *adjusted* (dikontrol) oleh variabel kovariat. Variabel sosiodemografi, riwayat keluarga, aktivitas fisik, dan faktor reproduksi tidak masuk dalam analisis multivariat karena mempunyai p value $>0,25$ (hasil analisis terlampir). Variabel yang masuk dalam analisis multivariabel adalah variabel yang secara substansi dan statistik mempunyai asosiasi pada analisis bivariabel (tabel 5.37).

Tabel 5.37 Asosiasi TyG Index dan Variabel Kovariat Terhadap Status Konversi

Variabel	Status Konversi Pada Normoglikemik		Total f/u 5 tahun	HR	95% CI		p value
	Progres Diabetes	Tidak Konversi			Lower	Upper	
TyG Index							
> 4,43	19 (5,7%)	316 (94,3%)	335 (100%)	3,26	1,58 - 6,72	0,001	
≤ 4,43	12 (1,8%)	672 (98,2%)	1019 (100%)				
Kolesterol Total							
≥200 mg/dl	15 (3,9%)	368 (96,1%)	383 (100%)	1,52	0,75-3,07	0,247	
< 200 mg/dl	16 (2,5%)	620 (97,5%)	636 (100%)				
LDL							
≥100 mg/dl	25 (3,2%)	759 (96,8%)	784 (100%)	1,23	0,50-2,99	0,650	
< 100 mg/dl	6 (2,6%)	229 (97,4%)	235 (100%)				
HDL							
≥ 50 mg/dl	12 (1,9%)	635 (98,1%)	635 (100%)	0,361	0,17-0,74	0,006	
< 50 mg/dl	19 (5,1%)	353 (94,9%)	372 (100%)				
IMT							
≥ 23 kg/m ²	26 (4,0%)	632 (96,0%)	658(100%)	2,78	1,07-7,25	0,036	
< 23 kg/m ²	5 (1,4%)	356 (98,6%)	361(100%)				
Lingkar Perut							
≥ 80 cm	24 (5,0%)	458 (95,0%)	482 (100%)	3,76	1,62-8,72	0,002	
< 80 cm	7 (1,3%)	530 (98,7%)	537 (100%)				
Sistolik							
≥ 120 mmHg	29 (6,1%)	449 (93,9%)	478(100%)	10,97	3,36-36,09	0,000	
< 120 mmHg	2 (0,4%)	539 (99,6%)	541 (100%)				
Diastolik							
≥ 180 mmHg	24 (5,6%)	402 (94,4%)	426 (100%)	4,77	2,05-11,06	0,000	
< 80 mmHg	7 (1,2%)	586 (98,8%)	593 (100%)				

*Cox Regression, p value = 0,05; f/u : follow up

Langkah yang dilakukan sebelum melakukan analisis multivariat adalah menguji asumsi *proportional hazard*. Hasil uji asumsi *proportional hazard* dapat dilihat pada Tabel 5.38 di bawah ini.

Tabel 5.38 Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Variabel	p value
TyG Index	0,842
Kolesterol Total	0,848
LDL	0,890
HDL	0,839
IMT	0,883
Lingkar Perut	0,870
Sistolik	0,901
Diastolik	0,872

* *time-dependent*, p value = 0,05

Berdasarkan uji asumsi *proportional hazard*, semua variabel diketahui memenuhi asumsi *proportional hazard* (p value > 0,05). Oleh karena itu, maka analisis yang akan digunakan pada analisis multivariat adalah *Cox Regression Proportional Hazard*. Semua variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard* dimasukkan ke dalam model.

Tabel 5.39 Model Awal Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	0,759	0,400	2,274	1,033	5,007	0,041
Kolesterol Total	0,360	0,414	1,148	0,509	2,591	0,738
LDL	-0,295	0,507	0,808	0,299	2,180	0,674
HDL	-0,816	0,392	0,446	0,207	0,959	0,039
IMT	-0,384	0,641	0,730	0,205	2,593	0,627
Lingkar Perut	1,100	0,598	3,028	0,923	9,993	0,067
Sistolik	1,921	0,674	1,552	0,607	3,965	0,358
Diastolik	0,390	0,478	2,786	0,043	7,500	0,043

*Cox Regression, p value = 0,05

Selanjutnya dilakukan uji interaksi untuk mengetahui ada tidaknya *effect modifier*. Hasil analisis menunjukkan bahwa setelah dilakukan interaksi, nilai p value interaksi antara sistolik dan TyG index >0,05 yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi.

Tabel 5.40 Hasil Uji Interaksi

Variabel Interaksi	p value	Keterangan
Lingkar Perut*TyG_Index	0,082	Tidak Ada Interaksi
Kolesterol Total*TyG_Index	0,659	Tidak Ada Interaksi
LDL*TyG_Index	0,307	Tidak Ada Interaksi
HDL*TyG_Index	0,975	Tidak Ada Interaksi
IMT*TyG_Index	0,267	Tidak Ada Interaksi
Sistolik*TyG_Index	0,090	Tidak Ada Interaksi
Diastolik*TyG_Index	0,099	Tidak Ada Interaksi

*Cox Regression, p value = 0,05

Berdasarkan hasil akhir analisis setelah mengeluarkan satu per satu variabel yang mempunyai p value >0,05 dapat disimpulkan bahwa, hazard ratio TyG Index terhadap kejadian konversi progresivitas diabetes adalah sebesar 2,169 (95% CI = 1,006 – 4,678) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkar perut, HDL, dan tekanan darah sistolik.

Tabel 5.41 Model Akhir Asosiasi TyG Index dengan Konversi Progresivitas Diabetes Pada Subjek Normoglikemik

Variabel	B	SE	HR	95% CI		p value
				Lower	Upper	
TyG Index	0,774	0,392	2,169	1,006	4,678	0,048
HDL	-0,754	0,380	0,470	0,223	0,990	0,047
Lingkar Perut	0,943	0,466	2,568	1,028	6,411	0,043
Sistolik	2,108	0,614	8,238	2,471	27,45	0,001

*Cox Regression, p value = 0,05

Maka, probabilitas seorang dengan prediabetes untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes dapat dirumuskan dalam persamaan sebagai berikut:

$$H(t) = H_0(t)^{(B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + \dots + B_nX_n)}$$

$$H(t) = H_0(t)^{(0,774 * \text{TyG Index} - 0,754 * \text{HDL} + 0,943 * \text{lingkar perut} + 2,108 * \text{sistolik})}$$

Contoh Kasus :

Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori normal, mempunyai **TyG index >4,54** (koding=1), **HDL <50mg/dl** (koding=1), **lingkar perut >80cm** (koding=1), dan **sistolik <120mmHg** (koding=0). Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes sebesar:

$$H(t) = H_0(t)^{(0,774 \cdot \text{TyG Index} - 0,754 \cdot \text{HDL} + 0,943 \cdot \text{lingkar perut} + 2,108 \cdot \text{sistolik})}$$

$$H(5) = H_0(5)^{(0,774 \cdot 1 - 0,754 \cdot 1 + 0,943 \cdot 1 + 2,108 \cdot 0)}$$

$$HR = 4,71$$

Artinya:

Seorang wanita usia reproduktif dengan kadar glukosa darah terkategori normal, mempunyai TyG index >4,54, HDL <50mg/dl, lingkar perut >80cm, dan sistolik <120mmHg. Dalam 5 tahun kemudian akan mempunyai risiko untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes sebesar 4,71 kali dibandingkan dengan wanita yang mempunyai TyG index <4,54, sistolik <120mmHg, HDL >50mg/dl, dan lingkar perut <80cm.

Berdasarkan hasil analisis, Baseline Survival pada tahun ke-5 adalah 0.99609879. Maka Fungsi Survival juga dapat dihitung sebagai berikut :

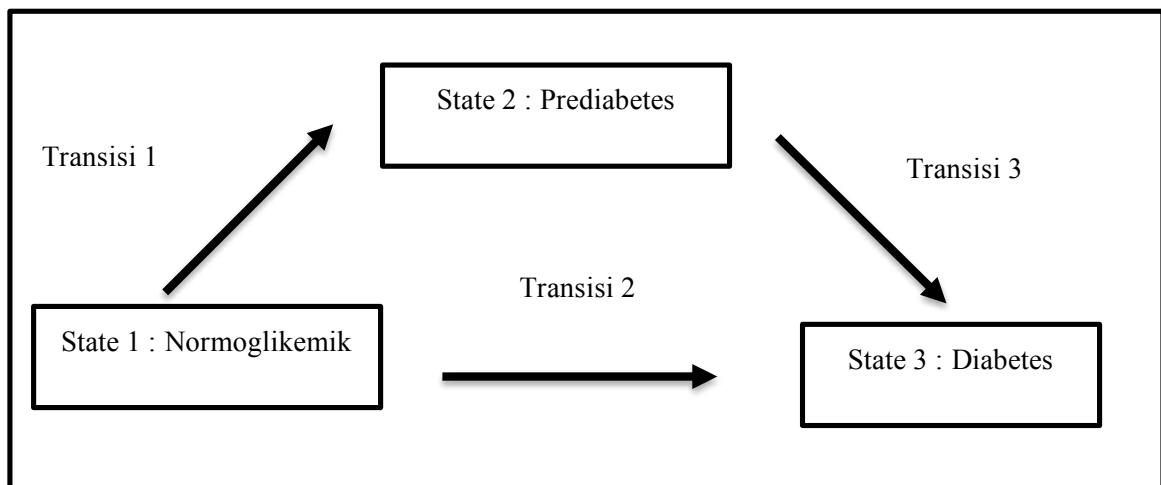
$$S(t) = S_0(t)^{\exp(0,774 \cdot \text{TyG Index} - 0,754 \cdot \text{HDL} + 0,943 \cdot \text{lingkar perut} + 2,108 \cdot \text{sistolik})}$$

$$S(5) = 0.8683846^{\exp(0,774 \cdot 1 - 0,754 \cdot 1 + 0,943 \cdot 1 + 2,108 \cdot 0)} = 0,674 = 67,4\%$$

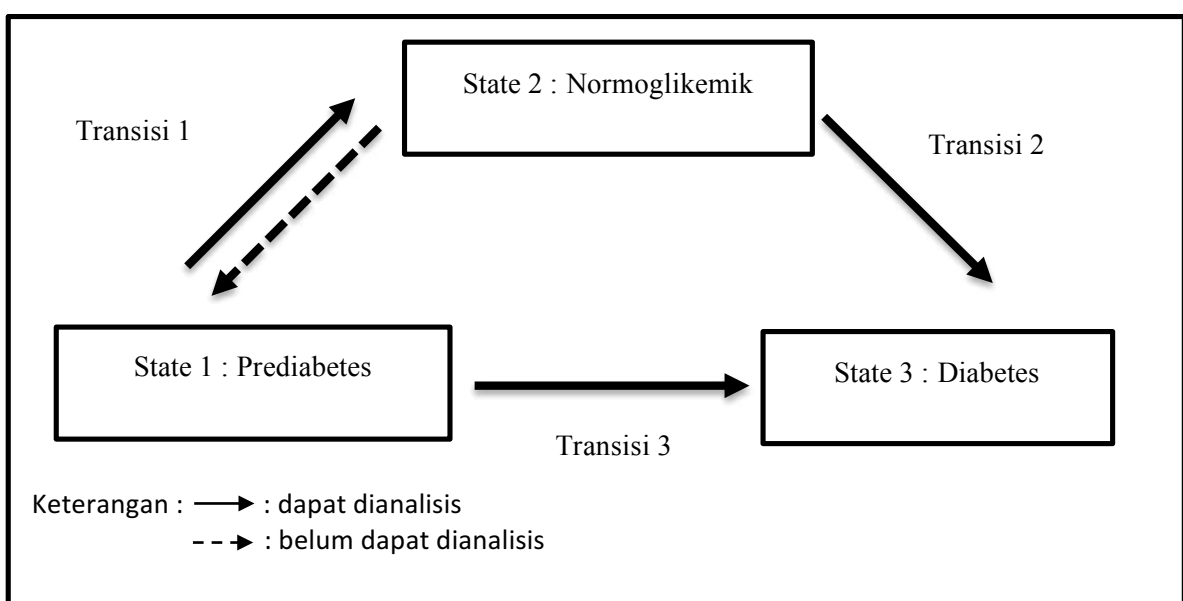
Artinya, kemungkinan wanita tersebut untuk survive mengalami progresivitas menjadi diabetes setelah 5 tahun adalah 67,4% dibandingkan dengan wanita yang mempunyai TyG index <4,54, sistolik <120mmHg, HDL >50mg/dl, dan lingkar perut <80cm.

5.8 Analisis Multi-State Survival Models

Analisis Multi-State Survival Model dilakukan untuk mengetahui pengaruh perubahan variabel TyG Index dan kovariat yang bersifat dinamis pada setiap pengukuran pada 371 subjek prediabetes dan 1.300 subjek normoglikemik pada awal pengamatan. Pada akhir pengamatan, ada 3 status konversi sebagai *outcome* yang diperoleh yaitu normoglikemik, prediabetes, dan diabetes. Skema konversi status yang dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 5.12 Skema Transisi Konversi Status yang Dapat Terjadi Pada Subjek Normoglikemik



Gambar 5.13 Skema Transisi Konversi Status yang Dapat Terjadi Pada Subjek Prediabetes

Tabel 5.42 Distribusi Status Awal dan Status Akhir Subjek Penelitian

Status Awal	Status Akhir f/u 5 tahun			
	Normoglikemik	Prediabetes	Diabetes	Total
Normoglikemik	988 (76%)	281 (21,6%)	31 (2,4%)	1300
Prediabetes	156 (42%)	137 (37%)	78 (21%)	371
Total	1144	418	109	1671

Sesuai tabel 5.42, diketahui bahwa sebagian besar subjek normoglikemik dalam 5 tahun pengamatan tetap pada status normoglikemik, hanya 2,4% yang mengalami konversi menjadi diabetes, sisanya 21,6% mengalami konversi menjadi prediabetes. Sedangkan pada subjek prediabetes, 42% subjek mengalami konversi menjadi normoglikemik, 37% tidak mengalami konversi, dan sisanya 21% mengalami konversi menjadi diabetes. Sedangkan perubahan usia, TyG index, kolesterol total, LDL, HDL, IMT, lingkaran perut, tekanan darah sistolik dan diastolik pada setiap pengukuran disajikan pada tabel 5.43 berikut ini.

Tabel 5.43 Perubahan TyG index dan Variabel Kovariat yang Dinamis Pada Setiap Pengukuran

Variabel	Subjek	Mean	SD	p value
TyG Index				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	4,39	0.21	0,000
	Prediabetes	4,53	0.23	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	4,46	0.22	0,000
	Prediabetes	4,57	0.24	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	4,47	0.23	0,000
	Prediabetes	4,62	0.29	
Usia				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	37,92	6,86	0,000
	Prediabetes	40,01	6,22	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	39,92	6,86	0,000
	Prediabetes	41,92	6,22	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	41,92	6,86	0,000
	Prediabetes	44,08	6,22	
Kolesterol Total				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	194,14	33,32	0,000
	Prediabetes	207,15	36,92	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	191,53	32,00	0,000
	Prediabetes	201,75	35,13	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	197,32	34,78	0,000
	Prediabetes	210,88	40,44	

Tabel 5.43 Perubahan TyG index dan Variabel Kovariat yang Dinamis Pada Setiap Pengukuran

LDL				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	123,10	30,32	0,000
	Prediabetes	132,65	32,28	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	122,98	29,56	0,000
	Prediabetes	131,06	31,49	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	124,48	30,53	0,000
	Prediabetes	132,84	33,79	
HDL				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	53,17	10,05	0,075
	Prediabetes	52,09	11,01	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	53,54	11,29	0,445
	Prediabetes	53,04	10,49	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	54,89	10,39	0,197
	Prediabetes	54,03	11,31	
IMT				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	25,21	4,51	0,000
	Prediabetes	26,70	4,58	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	25,97	4,65	0,000
	Prediabetes	27,15	4,72	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	26,32	4,68	0,001
	Prediabetes	27,34	4,72	
Lingkar Perut				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	79,01	10,51	0,000
	Prediabetes	82,42	10,65	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	82,99	10,44	0,000
	Prediabetes	85,50	10,49	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	85,50	9,88	0,005
	Prediabetes	87,29	10,39	
Tekanan Darah Sistolik				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	124,86	22,58	0,000
	Prediabetes	135,06	25,51	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	124,71	22,51	0,000
	Prediabetes	134,16	24,49	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	124,71	20,99	0,004
	Prediabetes	123,13	23,88	
Tekanan Darah Sistolik				
Pengukuran ke-1	Normoglikemik	79,90	12,72	0,000
	Prediabetes	84,99	12,70	
Pengukuran ke-2	Normoglikemik	81,10	13,05	0,000
	Prediabetes	85,81	12,89	
Pengukuran ke-3	Normoglikemik	79,52	12,28	0,004
	Prediabetes	83,57	12,14	

*Independent Sample T Test; SD=Standar Deviation

5.8.1 Analisis Multi-State Survival Models dengan Status Akhir Prediabetes

Berdasarkan hasil analisis tabel 5.44, pada model awal ketika semua variabel kovariat dimasukkan, variabel TyG index, IMT, lingkar perut, dan sistolik merupakan variabel dinamis yang secara simultan berpengaruh terhadap terjadinya konversi menjadi prediabetes pada subjek normoglikemik dan tidak konversi pada subjek prediabetes.

Tabel 5.44 Model Awal Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat yang Dinamis Terhadap Konversi Status Akhir Menjadi Prediabetes

Variabel	B	SE	95% CI		p value
			Lower	Upper	
Usia	-0,008	0,006	-0,021	0,003	0,140
TyG Index	0,989	0,233	0,532	1,447	0,000
Kolesterol Total	0,003	0,003	-0,002	0,009	0,228
LDL	-0,009	0,002	-0,005	0,005	0,997
HDL	-0,007	0,049	-0,017	0,019	0,118
IMT	0,040	0,013	0,013	0,068	0,004
Lingkar Perut	0,017	0,006	0,030	0,005	0,006
Sistolik	0,012	0,027	0,007	0,018	0,000
Diastolik	-0,001	0,004	-0,011	0,007	0,721

*Mixed-effects Weibull PH regression

Kemudian, setelah variabel yang secara statistik mempunyai p values $>0,05$ dikeluarkan satu persatu, variabel TyG index, kolesterol total, HDL, IMT, lingkar perut, dan sistolik merupakan variabel dinamis yang secara statistik tetap bermakna mempunyai pengaruh terhadap status akhir subjek penelitian menjadi prediabetes. Hasil analisis tertera pada tabel berikut ini.

Tabel 5.45 Model Akhir Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat yang Dinamis Terhadap Konversi Status Akhir Menjadi Prediabetes

Variabel	B	SE	95% CI		p value
			Lower	Upper	
TyG Index	0,940	0,197	0,552	1,328	0,000
Kolesterol Total	0,003	0,001	0,001	0,005	0,005
HDL	-0,008	0,004	-0,016	-0,002	0,043
IMT	0,042	0,014	0,015	0,069	0,002
Lingkar Perut	0,018	0,006	0,031	0,006	0,003
Sistolik	0,011	0,001	0,008	0,014	0,000
/ln_p	0,610	0,033	0,544	0,677	-

*Mixed-effects Weibull PH regression

Parameter ρ adalah $\exp(0,610) = 1,84$ (lebih besar dari 1), artinya perkiraan hazard dari TyG index, kolesterol total, HDL, IMT, lingkaran perut, dan sistolik (*conditional on the covariates*) adalah fungsi yang meningkat secara monoton. Hasil analisis menunjukkan bahwa peningkatan TyG index, kolesterol total, IMT, lingkaran perut, dan sistolik pada setiap pengukuran mempunyai pengaruh positif terhadap status akhir menjadi prediabetes pada subjek normoglikemik dan tetap prediabetes pada subjek prediabetes. Sedangkan peningkatan HDL mempunyai pengaruh negatif terhadap progresivitas status akhir menjadi prediabetes.

5.8.2 Analisis Multi-State Survival Models dengan Status Akhir Diabetes

Berdasarkan hasil analisis tabel 5.46, pada model awal ketika semua variabel kovariat dimasukkan, variabel TyG index, kolesterol total, LDL, dan lingkaran perut merupakan variabel dinamis yang secara simultan berpengaruh terhadap terjadinya konversi menjadi diabetes pada subjek normoglikemik dan prediabetes.

Tabel 5.46 Model Awal Pengaruh TyG Index dan Variabel Kovariat yang Dinamis Terhadap Konversi Status Akhir Menjadi Diabetes

Variabel	B	SE	95% CI		p value
			Lower	Upper	
Usia	0,007	0,017	-0,259	0,041	0,651
TyG Index	4,506	0,493	3,583	5,474	0,000
Kolesterol Total	0,012	0,005	0,022	0,002	0,013
LDL	0,014	0,049	0,004	0,024	0,003
HDL	-0,005	0,012	-0,029	0,019	0,678
IMT	-0,046	0,035	-0,115	0,023	0,191
Lingkar Perut	0,037	0,016	0,005	0,070	0,022
Sistolik	0,004	0,006	-0,008	0,017	0,501
Diastolik	0,014	0,012	-0,010	0,038	0,271

*Mixed-effects Weibull PH regression

Kemudian, setelah variabel yang secara statistik mempunyai p values $>0,05$ dikeluarkan satu persatu, variabel TyG index, kolesterol total, LDL, lingkaran perut, dan diastolik merupakan variabel dinamis yang secara statistik tetap bermakna mempunyai pengaruh terhadap status akhir subjek penelitian menjadi diabetes. Hasil analisis tertera pada tabel berikut ini.

Tabel 5. 48 Model Akhir Pengaruh Variabel TyG Index dan Variabel Kovariat yang Dinamis Terhadap Konversi Status Akhir Menjadi Diabetes

Variabel	B	SE	95% CI		p value
			Lower	Upper	
TyG Index	4,603	0,416	3,787	5,418	0,000
Kolesterol Total	0,012	0,004	0,214	0,003	0,005
LDL	0,014	0,015	0,005	0,024	0,002
Lingkar Perut	0,021	0,010	0,007	0,041	0,042
Diastolik	0,019	0,007	0,005	0,033	0,008
/ln_p	1,779	0,095	1,592	1,966	-

*Mixed-effects Weibull PH regression

Parameter p adalah $\exp(1,779) = 5,92$ (lebih besar dari 1), artinya perkiraan hazard dari variabel TyG index, kolesterol total, LDL, lingkar perut, dan diastolik (*conditional on the covariates*) adalah fungsi yang meningkat secara monoton. Hasil analisis menunjukkan bahwa peningkatan variabel TyG index, kolesterol total, LDL, lingkar perut, dan diastolik pada setiap pengukuran mempunyai pengaruh positif terhadap kejadian konversi menjadi diabetes pada subjek normoglikemik dan prediabetes setelah 5 tahun pengamatan.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Kekuatan dan Keterbatasan Penelitian

6.1.1. Desain Penelitian

1. Waktu pengamatan atau arah pemantauan penelitian ini adalah foward (ke depan) dari awal pengamatan (T1) sampai akhir pengamatan (T3). Foward mempunyai kekuatan dalam temporalitas bahwa *outcome* akhir yang dinilai yakni status konversi merupakan kondisi akhir akibat kondisi sebelumnya. Penentuan status *exposure* objektif karena dilakukan dengan pemeriksaan biomedis terstandar. Sehingga subjek di awal benar bebas dari *outcome*.
2. Data sekunder hasil pengukuran yang dilakukan oleh orang lain sehingga peneliti tidak dapat mengendalikan kesalahan terkait pengukuran antropometri tubuh seperti berat badan, tinggi badan, dan lingkar perut, serta variabel yang diperoleh dengan wawancara. Namun, petugas yang melaksanakan pengukuran sudah diberi pelatihan sebelumnya, semua alat sudah dikalibrasi, serta ada supervisor yang mengawasi jalannya proses wawancara dan pengukuran.

6.1.2. Validitas Internal

6.1.2.1 Bias Seleksi

Bias seleksi merupakan distorsi efek yang timbul akibat cara dalam memilih subjek ke dalam studi atau hilangnya subjek sebelum menjadi unit analisis. Dalam penelitian ini bias seleksi relatif minim, karena cara pemilihan subjek pada kelompok prediabetes dan normoglikemik serta penilaian TyG Index adalah sama. Bias yang disebabkan oleh *loss to follow up* juga relatif kecil, mengingat proporsi subjek yang *loss to follow up* hanya 16,9% atau tidak lebih dari 20% atau *respon rate* yang dianalisis adalah baik yakni 83,1%.

6.1.2.2 Bias Informasi (Observasi)

Bias informasi (bias observasi/pengukuran/misklasifikasi) terjadi karena ada perbedaan sistematis dalam cara pengumpulan data dan atau pada saat analisis data. Bias informasi yang terjadi pada studi retrospektif adalah misklasifikasi yang bersifat *non-*

differential dan *differential*. Misklasifikasi *differential* pada *exposure* dan *outcome* tidak terjadi, karena menggunakan kriteria biomedis yang sama. Pengumpulan data penelitian ini menggunakan prosedur ilmiah yang sangat terstandar, mengingat variabel yang diteliti adalah hasil analisis biomedis serum subjek. Petugas yang melakukan pengambilan darah dan pemeriksaan merupakan tenaga kesehatan yang sudah terlatih. Selain itu, peralatan yang digunakan juga sudah dikalibrasi, sehingga bias informasi dapat dikurangi. Meskipun demikian, validitas hasil pemeriksaan biomedis juga tergantung kejujuran subjek dalam melaksanakan puasa sebelum pemeriksaan dilakukan.

6.1.2.3 Confounding

Untuk mengantisipasi efek confounding, telah dilakukan retriksi pada subjek penelitian yang dituangkan dalam kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kemungkinan terjadi efek dari confounding juga telah diantisipasi dengan mengembangkan kerangka teori dan kerangka konsep dari beberapa sumber dan teridentifikasi. Kontrol terhadap variabel yang berpotensi sebagai *confounder* juga dilakukan dengan analisis multivariat. Namun ada variabel yang berpotensi sebagai *confounder* yang tidak diteliti seperti asupan makanan.

6.1.2.4 Efek Interaksi atau *Modifier Effect*

Pada studi ini telah dilakukan analisis interaksi terhadap variabel yang secara substansi berinteraksi secara biologis. Hasil uji interaksi menunjukkan bahwa tidak ada interaksi.

6.1.2.6 Chance

Variasi atau *chance* dapat diketahui dengan *Confidence Interval* (CI) dan signifikan hasil uji statistik yang dilakukan. Analisis multivariat menunjukkan rentang CI yang relatif *precise*.

6.1.3. Validitas External

Validitas eksternal merupakan generalisasi sampel ke populasi target. Hasil penelitian ini melibatkan populasi khusus, yaitu wanita usia reproduktif (15-49 tahun) yang berdomisili di 5 Kelurahan yakni Kebon Kalapa, Babakan Pasar, Babakan, Ciwaringin dan Panaragan yang berada di wilayah kerja Puskesmas Merdeka, Puskesmas Sempur, dan Puskesmas Belong Kecamatan Bogor Tengah Kota Bogor. Generalisasi hasil penelitian ini terbatas pada wanita usia reproduktif yang berada di daerah urban yang mempunyai karakteristik yang sama.

6.2. Karakteristik Subjek Penelitian

6.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase wanita usia reproduktif dengan prediabetes yang mengalami regresi ke normoglikemik semakin menurun dengan semakin meningkatnya usia, tetapi persentase untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes semakin meningkat. Begitu juga dengan subjek normoglikemik, persentase subjek yang tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik semakin menurun dengan meningkatnya usia, tetapi persentase untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes semakin meningkat.

Peningkatan progresivitas terjadinya diabetes yang terkait usia juga ditemukan oleh De Abreu et al (2015), yakni sekitar 13% pada usia 20-29 tahun; 25% pada usia 30-29 tahun; dan 35% pada usia 40-49 tahun. Proses yang dapat menjelaskan mengapa ada keterkaitan usia masih spekulatif. Hal yang dapat dipertimbangkan adalah apakah usia dengan sendirinya atau dengan perubahan komposisi tubuh yang berpengaruh terhadap deteriorasi aksi dan atau sekresi insulin. Sebab, tingkat pengurangan aksi insulin sebagian besar dijelaskan oleh persentase lemak tubuh dan lemak visceral pada lansia maupun individu muda (Basu et al., 2003; Perreault et al., 2012).

Dukungan teori atas temuan dari analisis ini adalah bahwa sekresi insulin dan proses biologis lainnya yang dipertahankan dengan usia yang lebih muda, adalah kunci dalam regresivitas ke normoglikemik pada orang dengan prediabetes. Namun, adanya kaitan usia dengan komposisi tubuh memberikan celah bahwa regresivitas ke normoglikemik juga dapat dicapai melalui penurunan berat badan untuk memperbaiki komposisi lemak tubuh dengan perbaikan pola konsumsi dan peningkatan aktivitas fisik.

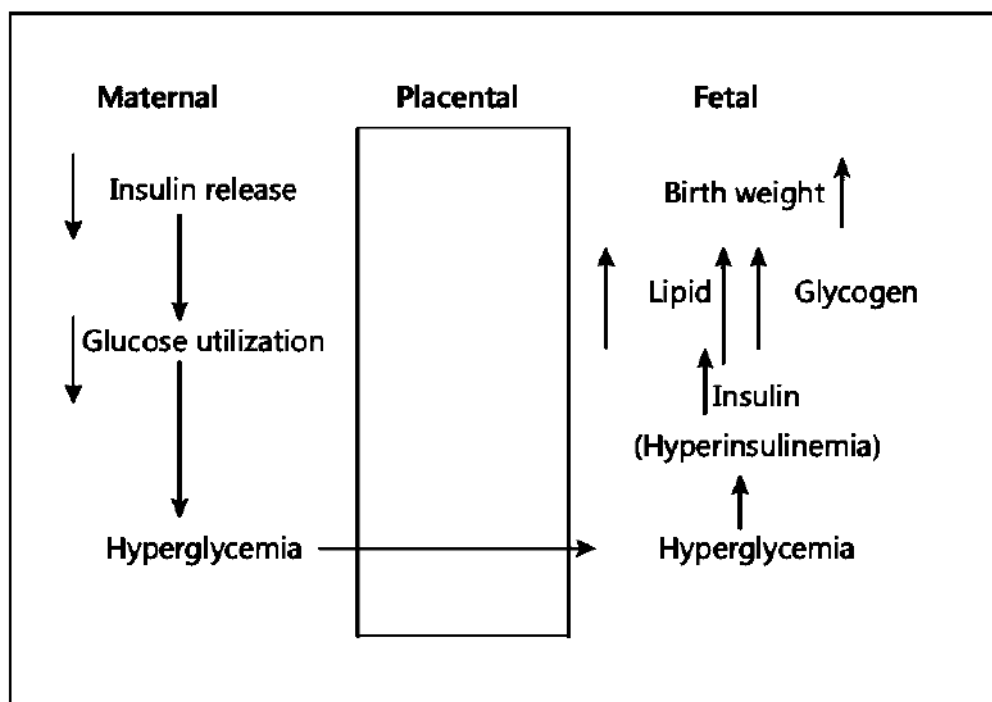
Fakta lain yang menjadi perhatian adalah pada kelompok prediabetes usia 30-34 tahun 23,4% subjek mengalami progresivitas menjadi diabetes dan 19,1% tetap pada status prediabetes. Hal ini dimungkinkan karena usia tersebut telah diketahui masyarakat sebagai usia tidak berisiko untuk hamil. Sehingga kemungkinan pada *range* usia tersebut subjek banyak yang hamil, yang memicu peningkatan komposisi lemak tubuh. Rekomendasi sederhana untuk para wanita dengan usia tersebut adalah harus mulai meningkatkan rutinitas kontrol berat badan.

6.2.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Faktor Reproduksi

6.2.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Riwayat Melahirkan Bayi >4kg

Hasil analisis menunjukkan bahwa proporsi terbanyak dari subjek prediabetes yang mengalami regresivitas ke normoglikemik adalah pada subjek yang tidak mempunyai riwayat melahirkan bayi >4kg yakni sebesar 43,20%. Sedangkan pada subjek normoglikemik, proporsi terbanyak subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes terbesar adalah pada subjek yang mempunyai riwayat melahirkan bayi >4kg yakni sebesar 4,10%.

Bayi baru lahir dengan berat >4kg biasa disebut dengan fetal makrosomia, 15-45% lahir dari ibu dengan Gestasional Diabetes Mellitus (GDM) (dibandingkan dengan 12% bayi yang lahir dari ibu normal) (Kc, Shakya, & Zhang, 2015). Peningkatan risiko makrosomia disebabkan oleh peningkatan resistensi insulin dari ibu. Jaringan adiposa menghasilkan adipocytokines, termasuk leptin, adiponektin, TNF- α , interleukin-6, resistin, visfatin dan apelin. Peran *adipocytokines* dan peningkatan konsentrasi lipid pada kehamilan berhubungan dengan perubahan sensitivitas insulin pada wanita hamil (Catalano, 2014; Kc et al., 2015). Berikut skema pengaruh hiperglikemia saat hamil terhadap berat badan bayi yang dikandung.



Gambar 6.1. Pengaruh Hiperglikemia Saat Hamil Terhadap Berat Badan Bayi (Kc et al., 2015)

Penelitian yang dilakukan Vince, et al (2018) menunjukkan bahwa wanita dengan gestasional diabetes selama kehamilan mempunyai risiko terkena diabetes setelah 5 tahun kemudian. Sekitar 70% wanita dengan gestasional diabetes akan mengalami diabetes dikemudian hari yang tentu menimbulkan beban medis, emosional, dan keuangan yang sangat besar (Martinez, Niznik, & Yee, 2017).

Kehamilan dianggap sebagai "*Window To Future Health*" (Gilmore, Klempel-Donchenko, & Redman, 2015; Martinez et al., 2017; Nouhjah et al., 2017). Kehamilan menawarkan peluang besar untuk menilai dan meningkatkan kesehatan seorang wanita. Wanita hamil dengan dan tanpa gestasional diabetes dianggap sangat termotivasi, memungkinkan bahkan lebih mudah menerima saran mengenai pilihan gaya hidup sehat terutama jika diutarakan untuk kepentingan bayi yang dikandung. Kehamilan telah disarankan sebagai "*teachable moment*" dalam kehidupan wanita dimana nasihat berkenaan dengan perilaku gaya hidup sehat dapat memiliki efek menguntungkan yang langgeng (Langer, 2018; Power & Schulkin, 2017).

Artinya, usia reproduktif yang didalamnya terdapat periode kehamilan merupakan *golden time* untuk menyediakan skrining yang tepat, konseling, dan monitoring secara intens terhadap kesehatan seorang wanita dalam upaya pencegahan diabetes mellitus. Serta melakukan tindakan preventif yang menekankan diet yang sehat serta aktivitas fisik yang teratur (Vince, Poljićanin, Brkić, Rodin, & Matijević, 2018). Data mengungkapkan bahwa <50% wanita dengan gestasional diabetes ikut serta dalam tes glukosa postpartum (Cabizuca et al., 2018). Hal yang memungkinkan rendahnya skrining tersebut adalah lebih fokusnya ibu terhadap kebutuhan dan kesehatan sang bayi (NICE, 2015; Butalia et al., 2017; Vince et al., 2018). Faktor lainnya adalah usia yang lebih tinggi, nulliparitas, dan tingkat pendidikan yang rendah (Cabizuca et al., 2018).

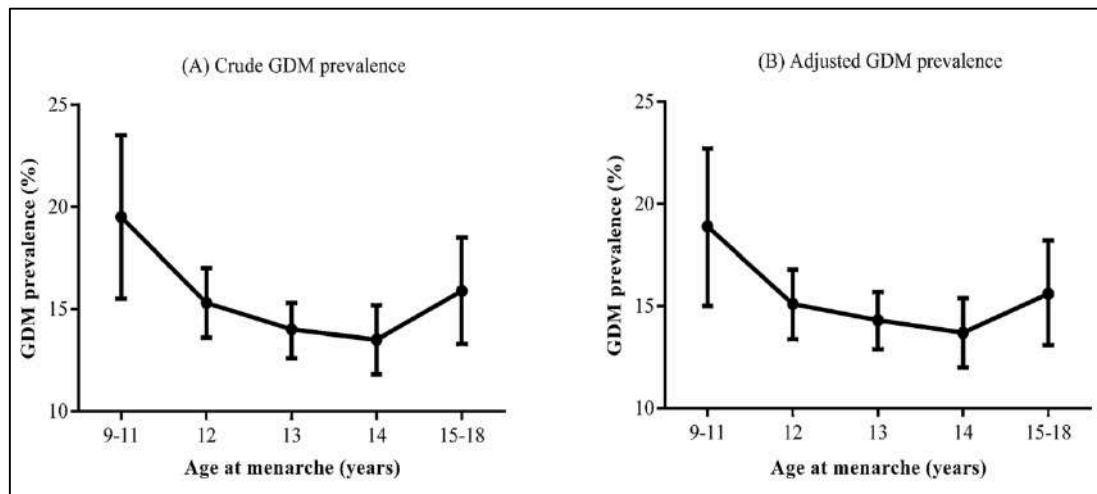
Mayoritas otoritas kesehatan di seluruh dunia merekomendasikan skrining diabetes pasca melahirkan antara 6 dan 12 minggu setelah melahirkan. Dengan demikian, sangat direkomendasikan, dalam periode 12 minggu setelah melahirkan, seorang ibu untuk melakukan tes glukosa darah ke pelayanan kesehatan terdekat. Tidak hanya itu, untuk wanita usia reproduktif yang akan menikah, diharapkan juga melakukan pemeriksaan status glukosa darah, sehingga nantinya mempunyai kehamilan yang tidak berisiko.

6.2.2.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Riwayat Usia Menarch

Hasil penelitian menunjukkan bahwa proporsi subjek yang mengalami regresivitas ke normoglikemik terbesar adalah pada subjek dengan riwayat usia menarch yang tergolong lambat (14-16 tahun) sebesar 46,80%. Tetapi pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, subjek mayoritas dengan riwayat usia menarch yang lebih dini yaitu pada usia 11-13 tahun yakni sebesar 23,40%. Sedangkan pada subjek normoglikemik, proporsi subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes terbesar adalah pada subjek yang mempunyai riwayat usia menarch (2,70%) yang tergolong sangat lambat >16 tahun. Tetapi pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes, subjek mayoritas mempunyai riwayat usia menarch pada usia ≤ 10 tahun.

Menarche, onset menstruasi pertama, merupakan permulaan fungsi ovarium dan endokrin lainnya yang berhubungan dengan reproduksi. Umur saat menarche tergantung pada interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Penelitian yang dilakukan oleh Shen et al (2017) terhadap 6900 subjek, 1015 (14,7%) diantaranya didiagnosis dengan gestasional diabetes dengan usia rata-rata saat menarch subjek adalah $13,1 \pm 1,2$ tahun. Usia dini pada menarche (9-11 tahun) dikaitkan dengan glukosa puasa lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang menarche pada usia 13 tahun (Li et al., 2017).

Sebuah penelitian di daerah urban Bangladesh melaporkan usia saat menarch di kalangan remaja putri yang bersekolah adalah $11,6 \pm 3,6$ tahun (Islam et al., 2017). Penelitian sebelumnya yang juga dilakukan di Bangladesh di kalangan remaja perempuan pedesaan melaporkan usia rata-rata pada menarche adalah $12,8 \pm 1,4$ tahun pada tahun 2009; usia rata-rata pada menarche 13,0 tahun pada 1996; dan 15,8 tahun pada 1976 (Rah et al., 2009). Temuan ini menunjukkan penurunan usia saat menarch di Bangladesh dari waktu ke waktu. (Li et al., 2017) mendapatkan hasil *Reverse J-shaped Curves* untuk usia saat menarche dan prevalensi diabetes mellitus gestasional (GDM) pada gambar 6.2; (A) *unadjusted* dan (B) setelah *diadjusted* oleh usia saat melahirkan, tingkat pendidikan, pekerjaan, perokok pasif selama kehamilan, aktivitas fisik selama kehamilan, jumlah kelahiran hidup, penggunaan kontrasepsi oral dan indeks massa tubuh sebelum kehamilan (BMI).



Gambar 6.2 Reverse J-Shaped Curves Untuk Usia Saat Menarche dan Prevalensi Gestasional Diabetes Mellitus (Li et al, 2017)

Hasil penelitian (Barros, Kuschnir, Bloch, & Silva, 2018) juga menemukan bahwa penurunan usia menarche berasosiasi dengan status gizi, remaja dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Analisis subsampel yang terdiri dari 2.274 remaja, melaporkan bahwa usia rata-rata saat menarche bagi mereka dengan berat badan berlebih adalah satu tahun lebih sedikit dari rata-rata mereka yang berat badan rendah dan berat badan sangat rendah, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik (Barros et al., 2018).

Usia menarche berhubungan dengan risiko diabetes melalui mekanisme perubahan hormon, peningkatan jaringan adiposa yang berlebihan saat dewasa (Yang et al., 2017). Paparan yang lebih lama terhadap estrogen yang diinduksi oleh menarche sebelumnya dapat menurunkan kadar globulin pengikat hormon seks yang menetap di masa dewasa. Sehingga bagi seorang ibu penting untuk memberikan edukasi dan selalu memperhatikan asupan nutrisi dan aktivitas fisik yang dilakukan oleh anak wanitanya sejak dini.

6.2.2.3 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Riwayat Metode Kontrasepsi

Proporsi subjek yang mengalami regresivitas ke normoglikemik terbesar adalah pada subjek yang menggunakan metode kontrasepsi hormonal, tetapi pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, subjek mayoritas menggunakan metode kontrasepsi non-hormonal. Pada subjek normoglikemik, proporsi subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes terbesar adalah pada subjek yang menggunakan metode kontrasepsi hormonal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hubungan antara metode kontrasepsi adalah masih tidak konklusif.

Selama bertahun-tahun, kekhawatiran telah ada tentang kemungkinan hubungan antara kontrasepsi hormonal dan berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, kanker payudara, dan disfungsi metabolik seperti diabetes mellitus. Namun, sedikit yang diketahui tentang penggunaan kontrasepsi hormonal dan perannya dalam progresivitas diabetes. Hal yang memungkinkan adalah pada penelitian ini informasi mengenai metode kontrasepsi yang digunakan oleh subjek tidak terukur dengan valid atau subjek tidak menyampaikan informasi yang sebenarnya. Faktor lainnya adalah, dengan banyaknya metode kontrasepsi, memungkinkan subjek untuk berganti metode dalam waktu yang singkat.

Pengelolaan kontrasepsi adalah masalah utama karena risiko spesifik yang terkait dengan kehamilan dan yang berpotensi menyebabkan diabetes pada wanita (Gourdy, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Kjos et al (1998) menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi progestin dosis rendah dan kombinasi estrogen tidak meningkatkan risiko terkena diabetes pada wanita dengan riwayat gestasional diabetes. Hasil penelitian lain memberikan penjelasan bahwa ada efek sekunder utama dari berbagai jenis senyawa kontrasepsi hormonal yang erat kaitannya dengan diabetes yakni sebagai berikut :

Tabel 6.1. Efek Sekunder Utama dari Berbagai Jenis Kontrasepsi Hormonal (Pallardo et al, 2012).

	Esterogen (Oral Administration)	Progestins (Oral atau Parenteral Administration)	Progestins (IUD)
Karbohidrat	Netral	Meningkatkan Insulin resistensi Menurunkan Toleransi glukosa	Netral
Lipid	Meningkatkan HDL	Menurunkan HDL	Netral
	Menurunkan LDL	Meningkatkan LDL	Netral
	Meningkatkan Triglisericid	Menurunkan Triglisericid	Netral
Tekanan Darah	Meningkat	Netral	Netral

Kontrasepsi oral kombinasi merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling sering digunakan oleh lebih dari 100 juta wanita di seluruh dunia (Machado et al., 2010). Penjelasan mekanisme potensial efek kontrasepsi hormonal pada homeostasis glikemik, masih sangat terbatas. Beberapa literatur menjelaskan efek tersebut dapat terjadi akibat estrogen, progestin, atau rasio konsentrasi molar dari estrogen-progestin yang dikonsumsi. Menurut Alonso, Laneza, dan González (2008) data klinis menunjukkan bahwa aksi fisiologis steroid seks dan insulin berinteraksi dalam jaringan target untuk hormon-hormon ini. Sitruk-Ware dan Nath (2013) juga berpendapat bahwa komponen estrogenik kontrasepsi memberikan peran yang relevan dalam perubahan sensitivitas insulin.

Sebagian besar progestin dapat mengikat *Progesterone Receptors*, memodifikasi waktu paruh insulin dan meningkatkan respon insulin terhadap peningkatan glukosa, sebuah fakta yang sangat tergantung pada dosis, struktur molekul progestin, dan kombinasinya dengan estrogen (Sitruk-Ware dan Nath, 2013; Cortes dan Andrea, 2014). Patiño, Díaz-Toledo, dan del Barrio (2008) menyarankan bahwa mekanisme aksi progestin pada regulasi glikemik dapat terjadi karena tindakan langsung pada sel β pankreas, mungkin dengan memodifikasi *insulin release rate* (Howell, Tyhurst, dan Green 1977), untuk mengurangi jumlah reseptor insulin pada tingkat perifer, atau perubahan dalam respon post reseptor, fakta yang mengarah ke kompensasi hiperinsulinemia. Dengan cara ini, progestin akan bertindak sebagai "anti-insulin", meningkatkan resistensi perifer untuk insulin, menyebabkan berkurangnya pemanfaatan glukosa di otot dan jaringan adiposa, tetapi menghasilkan peningkatan penyimpanan glikogen dalam hati (Cortes dan Andrea, 2014).

Dengan demikian, kontrasepsi oral yang hanya mengandung estrogen saja, mungkin tidak memiliki efek merugikan pada metabolisme glukosa, tetapi yang mengandung progesteron menunjukkan antagonisme dengan insulin. Sedangkan, formulasi kontrasepsi oral dengan progesteron dosis tinggi, mungkin akan menyebabkan kadar glukosa yang abnormal dengan tingkat insulin yang meningkat. Disamping pengaruh kontrasepsi oral ini tergantung pada dosis, kombinasi dan lama penamakaian, tentu juga akan lebih dipengaruhi oleh pola hidup berisiko seperti asupan makanan yang berisiko dan aktivitas fisik yang rendah, serta faktor risiko lainnya seperti genetik, riwayat keluarga, merokok, dan faktor-faktor lingkungan.

6.2.3. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Sosiodemografi

Pada subjek prediabetes yang mengalami konversi regresi ke normoglikemik, proporsi terbanyak adalah pada subjek yang berpendidikan tamat SLTA (45,50%), jenis pekerjaan sebagai wiraswasta (43,50%), dan berstatus sudah menikah (42,60%). Pada subjek yang mengalami konversi progresivitas diabetes, proporsi terbanyak adalah pada subjek yang tidak sekolah (9,10%), pekerja rumah tangga (2,40%), dan berstatus cerai mati (5,40%). Faktor sosiodemografi yang meliputi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan dan pekerjaan, status pernikahan, dan tingkat pendapatan merupakan bahan pertimbangan dalam merancang program kesehatan. Status sosial ekonomi telah diteliti dalam banyak penelitian, telah terbukti terkait dengan prevalensi diabetes, insiden dan kematian, dan kejadian komplikasi. Mengenai ketidaksetaraan sosial, kecenderungan yang diamati dalam kebanyakan penelitian menunjukkan bahwa semakin rendah tingkat pendidikan, maka semakin tinggi frekuensi kejadian diabetes (Escolar-Pujolar et al., 2018).

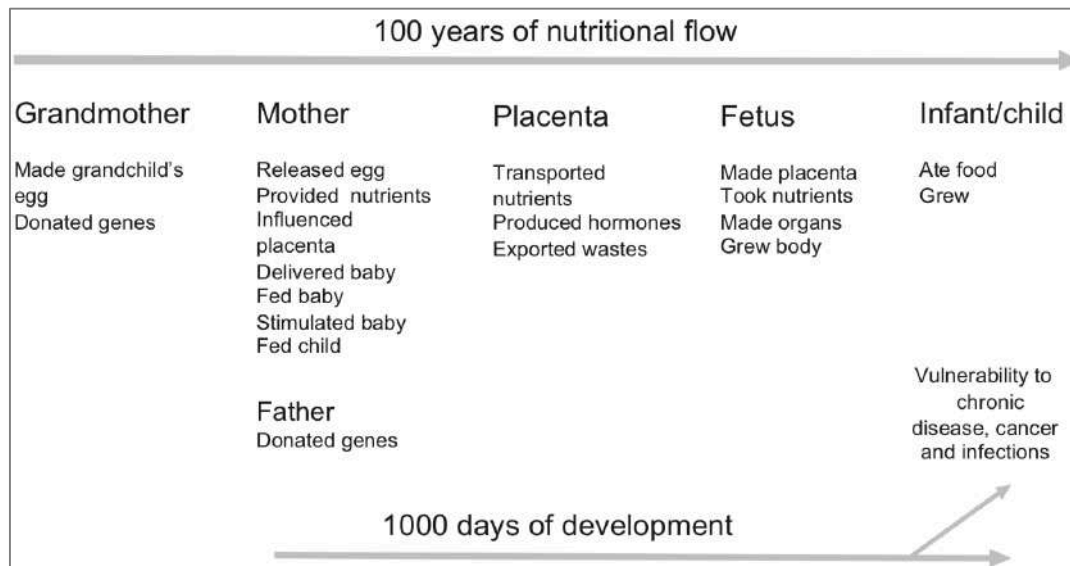
Temuan lain yang konsisten dalam literatur adalah bahwa ketidaksetaraan relatif lebih jelas pada wanita yang dihubungkan dengan prevalensi obesitas (Eriksson, van den Donk, Hilding, & Östenson, 2013; Escolar-Pujolar et al., 2018). Status sosial ekonomi pasien dengan diabetes juga terkait dengan mekanisme yang berkaitan dengan evolusi penyakit, seperti akses ke layanan kesehatan, kualitas perawatan, pengetahuan tentang penyakit, atau kemampuan dalam mengikuti instruksi medis yang disarankan oleh tenaga kesehatan (Escolar-Pujolar et al., 2018). Sebuah studi menunjukkan hubungan yang signifikan antara diabetes dan penghasilan yang lebih rendah, paling dominan terjadi pada wanita (Elgart et al., 2014; Gagliardino et al., 2016).

Pernikahan adalah satu hubungan yang secara konsisten ditemukan memiliki efek protektif terhadap kesehatan dan telah ditunjukkan bahwa orang yang menikah memiliki waktu bertahan hidup yang lebih lama dan insiden yang lebih rendah dari masalah kesehatan dibandingkan dengan mereka yang tidak menikah (Johnson, Backlund, Sorlie, & Loveless, 2000). Diantara pasangan yang sudah menikah, istri pada umumnya menjadi orang yang bertanggung jawab untuk memberikan pengaruh positif pada pasangan dan anggota keluarga serumah untuk hidup sehat. Sehingga dengan menjadikan wanita usia reproduktif sebagai prioritas program skrining diabetes pada komunitas, maka akan berdampak besar bagi komunitas lainnya.

6.2.4. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Riwayat Keluarga Menderita Diabetes Mellitus Tipe 2

Deskripsi faktor familial atau riwayat keluarga pada subjek prediabetes yang mengalami konversi status menunjukkan bahwa proporsi regresivitas normoglikemik sebesar 63,6% terjadi jika subjek mempunyai riwayat ibu menderita diabetes. Namun pada subjek mempunyai riwayat ayah pernah menderita diabetes, proporsi subjek prediabetes mengalami progresivitas diabetes adalah sebesar 0%. Sedangkan pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, proporsi jika subjek mempunyai riwayat kakek/nenek dan ibu menderita diabetes adalah 0%. Temuan ini mengindikasikan bahwa, ada peran ayah atau ibu atau kakek/nenek dalam mempengaruhi konversi yang terjadi. Terlihat bahwa jika seseorang mempunyai ibu atau ayah menderita diabetes, maka peluangnya untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes lebih kecil, hal ini dimungkinkan karena adanya peningkatan kewaspadaan akibat pengalaman yang telah dimiliki oleh orang tua subjek jika menderita diabetes.

Diabetes merupakan penyakit tidak menular yang berhubungan dengan dampak status gizi dijalur pertumbuhan awal kehidupan yang bersifat multigenerasi atau transgenerasi (Achadi, Atmarita, & Untoro, 2012; Barker, 2012). Status kesehatan seseorang pada usia dewasa telah ditentukan sejak dua generasi sebelumnya dan siklus yang sama akan terjadi untuk dua generasi berikutnya. Menurut Barker (2012), proses tersebut terjadi paling tidak selama 100 tahun (gambar 6.3). Seorang anak berkembang dari sebuah telur yang dilepaskan oleh nenek untuk ibu, sehingga selain gen dari ayah, nenek juga berkontribusi dalam menentukan gen anak tersebut. Setelah lahir, pola asuh ayah dan ibu sangat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan seorang anak. Posisi ayah dalam rumah tangga mempengaruhi apa yang akan menjadi pola makan keluarga. Sehingga yang diwariskan oleh orang tua kepada seorang anak tidak hanya gen, tetapi juga perilaku pola makan. Dalam suatu keluarga, tampak tidak mungkin jika mempunyai pola makan yang berbeda. Pola makan merupakan gambaran mengenai macam-macam, jumlah dan komposisi bahan makanan yang dimakan tiap hari oleh seseorang. Gaya hidup perkotaan (urban) dengan pola diet yang tinggi lemak, garam, dan gula secara berlebihan akan meningkatkan risiko berbagai penyakit termasuk diabetes (Sudaryanto Agus, 2014).



Gambar 6.3 Skema Transgenerasi pada Penyakit Kronis

Melindungi gizi dan kesehatan anak perempuan dan wanita usia reproduktif harus menjadi landasan kesehatan masyarakat, dampaknya tidak hanya akan mencegah penyakit kronis, tetapi akan menghasilkan generasi baru yang memiliki kesehatan dan kesejahteraan hidup yang lebih baik. Komponen yang sangat penting dalam pencegahan risiko diabetes adalah keadaan fisiologis saat ibu memasuki kehamilan, yaitu diet, komposisi tubuh dan gaya hidup. Banyak studi menunjukkan bahwa pola makan dan komposisi tubuh ibu sebelum dan pada awal kehamilan terkait dengan karakteristik fenotip anak, seperti adipositas saat lahir dan masa kanak-kanak, serta penanda risiko kardiovaskular. Namun, kebanyakan seorang ibu tidak menyadari bahwa mereka telah hamil sampai setelah sekitar 6-8 minggu kehamilan, terutama di masyarakat di mana proporsi kehamilan yang tinggi tidak direncanakan (Hanson, Gluckman, Ma, Matzen, & Biesma, 2012).

Oleh karena itu, skrining faktor risiko sebelum seorang wanita merencanakan kehamilan sangat diperlukan. Skrining tersebut merupakan intervensi yang bertujuan untuk memastikan komposisi tubuh, diet, dan gaya hidup sebelum kehamilan yang sehat. Mempersiapkan ibu dan pasangannya untuk "1000 Hari Pertama Kehidupan" calon anak berpotensi memutus siklus risiko penyakit kronis, tidak hanya diabetes. Sehingga, diperlukan kerjasama berbagai lembaga multisektoral bersama dalam melakukan pencegahan penyakit tidak menular yang dikaitkan dengan isu pemberdayaan perempuan dan kesehatan reproduksi, terutama di negara berpenghasilan rendah-menengah yang mengalami transisi sosio-ekonomi seperti Indonesia.

6.2.5 Karakteristik Subjek Berdasarkan Aktivitas Fisik

Pada subjek prediabetes yang mengalami regresivitas menjadi normoglikemik sebesar 43,60% mempunyai aktivitas fisik berat, dan pada subjek prediabetes yang mengalami progresivitas menjadi diabetes sebesar 21,40% mempunyai kegiatan duduk dan berbaring ≥ 120 menit dalam sehari. Sedangkan pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas diabetes, sebesar 2,5% subjek mempunyai aktivitas berat dan 2,5% mempunyai kegiatan duduk dan berbaring ≥ 120 menit dalam sehari. Temuan ini mengindikasikan bahwa pada subjek yang mengalami progresivitas menjadi diabetes cenderung mempunyai aktivitas duduk dan berbaring yang lebih tinggi dibanding subjek yang tidak mengalami progresivitas. Selain itu, hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa pada subjek prediabetes dan normoglikemik, keduanya sebagian besar tidak mempunyai aktivitas olahraga berat atau sedang. Hasil ini menunjukkan bahwa, pada subjek penelitian, aktivitas olahraga berat maupun sedang masih rendah.

Perilaku dengan pengeluaran energi yang rendah seperti duduk dan berbaring saat menonton televisi, biasa disebut dengan *sedentary activity*. Aktivitas fisik mencakup semua gerakan yang meningkatkan penggunaan energi, sedangkan latihan fisik direncanakan disebut aktivitas fisik terstruktur. Aktivitas fisik terstruktur telah diketahui dapat meningkatkan kendali glukosa darah pada diabetes tipe 2, mengurangi faktor risiko kardiovaskular, berkontribusi terhadap penurunan berat badan (Colberg et al., 2016). Peningkatan aktivitas fisik dapat menurunkan kadar glukosa pada wanita disebabkan oleh peningkatan sensitivitas insulin, perubahan menguntungkan pada adipokin, dan pengurangan stres oksidatif dan efek antioksidan (Leng et al., 2016). Mekanisme molekular untuk peningkatan *clearance* glukosa dan sensitivitas insulin setelah latihan terkait dengan peningkatan ekspresi dan aktivitas sinyal protein dan enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lemak skeletal (Golbidi & Laher, 2013).

Hasil penelitian Padmapriya et al (2017) menemukan bahwa, aktivitas fisik berbanding terbalik dengan kadar glukosa darah dan risiko mengalami gestasional diabetes pada wanita. Penurunan risiko 50% lebih dari toleransi glukosa abnormal pada wanita dengan tingkat aktivitas intensitas sedang dan tinggi dibandingkan dengan wanita rendah. Sedangkan lama aktivitas duduk total tidak berhubungan dengan kadar glukosa darah, atau dengan peningkatan risiko gestasional diabetes. Studi tersebut dilakukan pada populasi Asia multi-etnis yang juga mendukung hasil meta-analisis sebelumnya yang

melaporkan hubungan terbalik antara aktivitas fisik selama kehamilan dan risiko gestasional diabetes (Deidre K. T., Zhang, Van Dam, Bowers, & Hu, 2011).

Mengubah gaya hidup seseorang yang tidak aktif menjadi gaya hidup yang lebih aktif adalah kunci untuk manajemen prediabetes. IDF (2017) merekomendasikan untuk orang dewasa berusia 18-64 tahun harus melakukan setidaknya perminggu, atau setidaknya 75 menit aktivitas fisik aerobik intensitas tinggi perminggu, atau kombinasi yang setara dari aktivitas intensitas sedang dan kuat. Begitu juga dengan ADA, rekomendasi untuk subjek pradiabetes bahwa untuk mencapai dan mempertahankan 7% kehilangan berat badan awal dan meningkatkan aktivitas fisik intensitas sedang (seperti jalan cepat) hingga setidaknya 150 menit / minggu.

Aktivitas sedentari telah muncul sebagai faktor risiko independen untuk obesitas dan beberapa penyakit tidak menular lainnya (Biswas et al., 2015). Literatur saat ini memberikan bukti efektivitas berjalan dalam mencegah diabetes dan mengurangi risiko kejadian kardiovaskular dan atau kematian. Jalan cepat setidaknya 150 menit / minggu adalah cara yang sangat efektif untuk mencegah diabetes (Knowler et al., 2002). Lebih khusus lagi, penelitian sebelumnya telah menyarankan bahwa jalan cepat untuk setidaknya 30 menit / hari diperlukan untuk mengurangi risiko diabetes. Jalan kaki meningkatkan sensitivitas insulin, kontrol glikemik, dan kejadian obesitas. Namun, ada beberapa penelitian yang menyelidiki efek independen dari aktivitas fisik harian lainnya seperti berkebun dan pekerjaan rumah tangga pada kesehatan, terutama pada pasien dengan diabetes (Hamasaki, 2016).

Strategi tersebut memerlukan pendekatan integratif yang berbeda di seluruh populasi untuk menyelaraskan dengan kebiasaan, norma sosial dan budaya. Semua sektor diharapkan dapat memfasilitasi untuk bersama menurunkan kebiasaan duduk dan berbaring dan meningkatkan kebiasaan berjalan cepat yang dapat membantu mencegah progresivitas prediabetes.

6.3. Insiden Konversi Status Pada Subjek Penelitian

Hasil analisis data penelitian menunjukkan bahwa dari 371 responden dengan status prediabetes pada awal pengamatan, setelah 5 tahun *follow up* 156 subjek (42%) mengalami regresivitas menjadi normoglikemik, 137 subjek (36,9%) tidak mengalami konversi atau tetap pada status prediabetes, dan 78 subjek (21%) diantaranya mengalami konversi progresivitas menjadi diabetes. Hasil penelitian tidak berbeda dengan yang dilakukan oleh De Abreu et al (2015), meski periode *follow up* berbeda yakni lebih panjang. Hasil penelitian (De Abreu, Holloway, Kotowicz, & Pasco, 2015) menunjukkan bahwa selama 10 tahun pengamatan, diantara 187 wanita dengan prediabetes pada awal penelitian, 104 (55,6%) kembali ke normoglikemik, 62 (33,2%) tetap prediabetes, dan 21 (11,2%) konversi progresivitas menjadi diabetes (De Abreu, Holloway, Kotowicz, & Pasco, 2015).

Rasionalisasi mengapa angka regresi normoglikemik tinggi pada kedua penelitian di atas adalah bahwa, kedua studi tersebut sama-sama melakukan *follow up* pada subjek yang menjadi partisipan. Hal ini menunjukkan bahwa ada observasi berupa monitoring rutin dan ada informasi yang diperoleh oleh subjek bahwa ia sedang pada status prediabetes yang berisiko tinggi untuk menjadi diabetes. Dengan demikian, rasional jika subjek meskipun tidak diberikan intervensi modifikasi pola hidup berupa aktivitas fisik maupun pilihan asupan makanan, mereka menjadi waspada agar tidak mengalami konversi progresivitas menjadi diabetes.

Sedangkan pada subjek dengan *baseline* status normoglikemik yaitu sebanyak 1300 responden, setelah 5 tahun *follow up* 2,4% (31 subjek) diantaranya mengalami progresivitas diabetes, 21,6% (281 subjek) mengalami progresivitas prediabetes, dan 76% (988 subjek) tidak mengalami konversi atau tetap pada status normoglikemik. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian De Abreu et al (2015) bahwa diantara 335 wanita dengan normoglikemia pada awal penelitian, 280 (83,6%) tetap dalam kategori ini pada 10 tahun *follow-up*, 44 (13,1%) berubah menjadi prediabetes, dan 11 (3,3%) berkembang menjadi diabetes (De Abreu et al., 2015).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada populasi wanita dan pria di Asia Selatan seperti di India dan Singapura mempunyai prevalensi prediabetes yang tinggi dan progresivitas yang lebih cepat ke diabetes (Anjana et al., 2015; Nanditha et al., 2016; Watt et al., 2018). Hasil Penelitian Anjana et al (2015) melaporkan kejadian diabetes

22,2 per 1.000 orang-tahun dan bahwa 59% dari mereka dengan prediabetes beralih ke diabetes setelah *follow up* dari 9,1 tahun (Anjana et al., 2015; Nanditha et al., 2016).

India adalah negara yang memiliki lebih dari 65,1 juta penderita diabetes, menempati posisi kedua di sebelah China dalam daftar IDF global 10 negara teratas untuk penderita diabetes. Pakistan dan Bangladesh masing-masing berada di posisi 12 dan 13. Indonesia menempati urutan ke-6 jumlah penderita diabetes melitus terbesar di dunia dengan prevalensi 10,3 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,7 juta jiwa pada tahun 2045 (IDF, 2017).

Temuan ini memberikan rekomendasi bahwa pada subjek prediabetes, monitoring minimal setiap 2 tahun sekali sangat berpengaruh terhadap regresivitas menjadi normoglikemik. Serta meningkatkan semua perilaku yang menjadi faktor protektif terhadap terjadinya diabetes. Rekomendasi ini sejalan dengan *guideline* American Diabetes Association (ADA) yang merekomendasikan skrining pada semua orang dewasa mulai usia 45 tahun dan orang dewasa muda yang kelebihan berat badan atau obesitas dengan setidaknya 1 faktor risiko tambahan (ADA, n.d.) Sedangkan *American Academy of Clinical Endocrinologists* merekomendasikan skrining untuk semua orang dewasa yang lebih muda dengan faktor risiko apapun, terlepas dari berat badannya obesitas atau tidak, setidaknya setiap 3 tahun, dan setiap tahun pada individu dengan prediabetes (Handelsman et al., 2015). Tentu akan lebih baik lagi jika dilakukan monitoring dengan interval yang lebih pendek, misalnya setiap 3 bulan sekali.

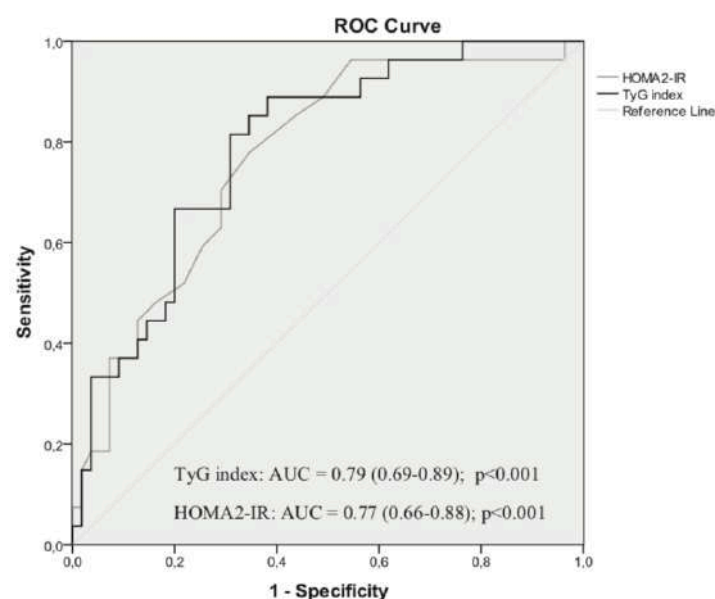
6.4 Nilai Prediksi TyG index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT

Hasil analisis ROC untuk memperoleh nilai *cut off point* dari TyG Index pada masing-masing kategori kadar glukosa darah berdasarkan *Oral Glucose Tolerance Test/OGTT* (Tes Toleransi Glukosa Terganggu) adalah sebagai berikut:

Tabel 6.2 Nilai Prediksi TyG Index Terhadap Status Diabetes Berdasarkan OGTT

Status	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC	CI 95%
Diabetes	>4,58	80,7%	80,0%	0,874	0,855 to 0,892
Prediabetes	4,51 - 4,58	70,1%	70,6%	0,762	0,740 to 0,783
Normoglikemik	<4,51				

Nilai prediksi dari TyG Index sebagai marker diabetes pada penelitian ini termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *very good*. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh (Salazar et al., 2017) bahwa pada wanita *cut off point* optimal dari TyG Index adalah 4,45 dengan sensitivitas (80,3%), spesifitas (80,6%), dan AUC (87,1%). Perbedaan ini dimungkinkan karena perbedaan rentang usia subjek yang diteliti, pada penelitian Salazar et al (2017), sebesar 30,7% diantaranya berusia > 50 tahun. (Vasques et al., 2011) menemukan bahwa TyG Index pada populasi Brazil mempunyai nilai prediksi yang lebih tinggi dibandingkan HOMA-IR dengan *gold standard* yang digunakan adalah *Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp*.



Gambar 6.4 ROC Curve TyG Index dan HOMA-IR dalam Memprediksi Resistensi Insulin (Vasques et al., 2011)

6.5 Nilai Prediksi TyG index Terhadap Status Konversi Subjek Penelitian

Hasil penelitian mendapatkan *cut off point* TyG Index pada 371 subjek prediabetes setelah 5 tahun *follow up* adalah sebagai berikut:

Tabel 6.3 Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi Subjek Prediabetes

Status Konversi 5 Tahun	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC	CI 95%
Regresi Normoglikemik	<4,51	83,9%	80,1%	0,913	0,875-0,943
Tidak Konversi	4,51 - 4,54				
Progres Diabetes	>4,54	80,8%	73,1%	0,858	0,807 - 0,900

Sedangkan hasil penelitian mendapatkan *cut off point* TyG Index pada 1300 subjek normoglikemik adalah sebagai berikut:

Tabel 6.4 Nilai Prediksi TyG Index terhadap Status Konversi Subjek Normoglikemik

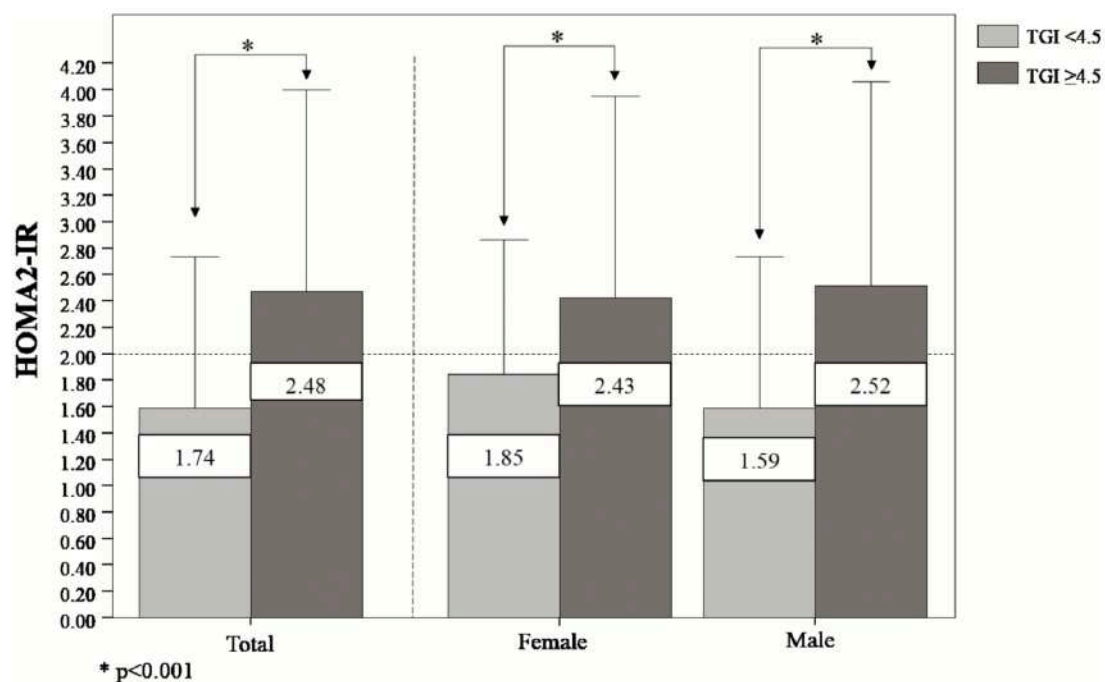
Status Konversi 5 Tahun	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC	CI 95%
Tidak Konversi	$\leq 4,43$	80,1%	71,1%	0,834	0,812 - 0,854
Progres Prediabetes	4,44 - 4,47				
Progres Diabetes	>4,47	80,6%	80,8%	0,909	0,890 to 0,926

Pada subjek prediabetes, TyG Index dalam penelitian ini yang diusulkan sebagai marker konversi regresivitas prediabetes menjadi normoglikemik termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *excellent*. Begitu juga pada subjek normoglikemik, TyG Index sebagai marker konversi progresivitas normoglikemik menjadi diabetes, termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *excellent*.

Meskipun belum ditemukan penelitian yang serupa dengan temuan penelitian ini, tetapi hasil penelitian (De Abreu, Holloway, Kotowicz, & Pasco, 2015) mendukung temuan ini. Studi yang dilakukan oleh De Abreu, Holloway, Kotowicz, & Pasco (2015) pada populasi wanita di Australia, menemukan bahwa individu dengan glukosa darah puasa dan trigliserid serum puasa yang tinggi diidentifikasi sebagai prediktor independen untuk progresivitas dari prediabetes menjadi diabetes, sementara glukosa darah puasa dan trigliserid serum puasa yang rendah adalah prediktor independen dari regresi menjadi normoglikemik. Selama periode follow-up 10 tahun, dari 181 wanita prediabetes yang menjadi subjek penelitian, 21 subjek mengalami progresivitas menjadi diabetes dan 104

kembali ke normoglikemik. Odds Ratio GDP $<6,1$ mmol/L terhadap regresivitas ke normoglikemik adalah 0,19 (CI 95% = 0,05 - 0,70) dengan p value 0,012; Odds Ratio GDP $\geq 6,1$ mmol/L terhadap progresivitas menjadi diabetes adalah 5,75 (CI 95% = 1,86 - 17,78) dengan p value 0,002. Sedangkan Odds Ratio trigliserid serum puasa $\geq 1,7$ mmol/L terhadap progresivitas menjadi diabetes adalah 7,86 (CI 95% = 2,76 - 22,38) dengan p value $<0,001$.

Akurasi yang tinggi yang dimiliki TyG index dimungkinkan karena nilai prediksinya yang tetap tinggi jika dibandingkan dengan *Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp* serta korelasinya yang kuat dengan HOMA-IR. Romero (2010) mengevaluasi kemampuan diskriminatif TyG index untuk menentukan resistensi insulin dibandingkan dengan *Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp*, pada 99 individu (11 sehat, 34 obesitas, 22 dengan prediabetes dan 32 dengan diabetes) menemukan bahwa dengan TyG Index dengan *cut off point* 4,68 memiliki sensitivitas (96,5%) dan spesifisitas (85,0%) serta AUC 0,858. Salazar et al (2017) juga menemukan bahwa TyG Index ≥ 4.45 menunjukkan tingkat HOMA-IR yang lebih tinggi dari pada mereka yang memiliki TyG <4.5 (2.48 vs 1.74 , masing-masing, $p < 0,001$). HOMA-IR adalah indeks yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi resistensi insulin menggunakan glukosa dan insulin puasa.



Gambar 6.5 HOMA2-IR yang dibandingkan dengan *cut-off point* TyG Index Pada Populasi Umum, di Kota Maracaibo, Venezuela (Salazar et al., 2017)

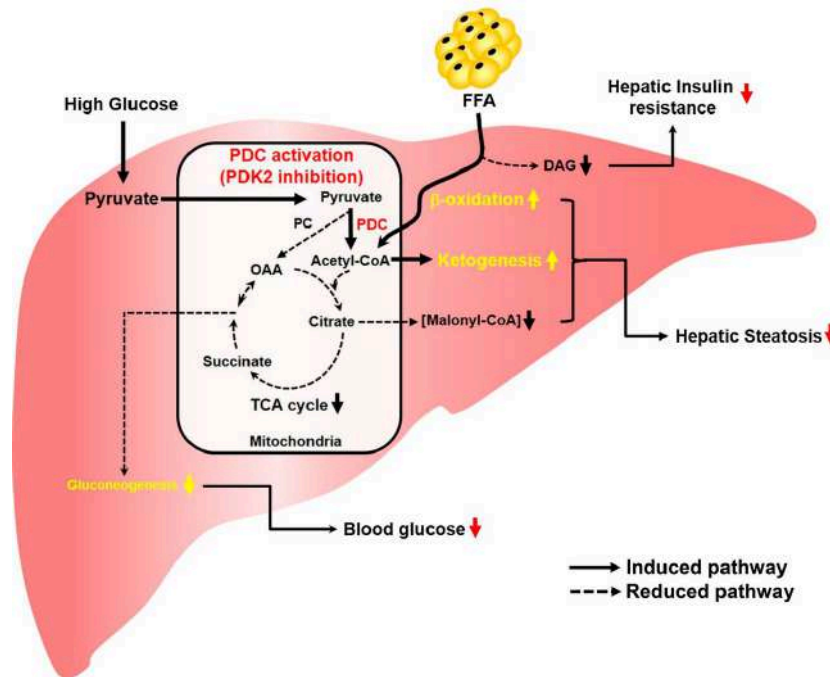
Temuan ini menunjukkan bahwa, TyG index merupakan marker yang memiliki nilai prediksi yang tinggi terhadap kejadian konversi status, disebabkan karena TyG index merupakan *surrogate* resistensi insulin yang dekat. Sehingga dapat diterima jika, TyG Index dapat digunakan pada subjek prediabetes dengan tujuan untuk mendeteksi dan melakukan intervensi yang optimal agar dapat kembali regresivitas ke normoglikemik, dan pada subjek normoglikemik dapat digunakan dengan tujuan untuk mencegah terjadinya progresivitas menjadi prediabetes dan diabetes.

Telah diketahui bahwa, sensitivitas insulin sudah mulai berkurang 13 tahun sebelum onset diabetes pada pasien, dengan penurunan yang lebih tajam tercatat 5 tahun sebelum diagnosis. Sedangkan sekresi insulin menunjukkan peningkatan kompensasi yang substansial 3-4 tahun sebelum diagnosis (Bergman, 2013). Hal ini menunjukkan bahwa resistensi insulin dimulai bertahun-tahun sebelum konversi diabetes dan penurunan fungsi sel β sudah ada pada tahap prediabetes. Waktu *follow up* selama 5 tahun pada penelitian ini, cukup adekuat untuk menyimpulkan bahwa konversi status yang terjadi disebabkan karena proses biologis dari resistensi insulin.

Dukungan teori sebelumnya juga mendukung temuan penelitian ini, bahwa mekanisme regresivitas prediabetes dan progresivitas diabetes erat kaitannya dengan resistensi insulin. Meningkatkan sensitivitas insulin dan atau menjaga fungsi sel β menjadi cara yang rasional untuk mencegah konversi prediabetes menjadi diabetes atau kembali menormalkan glukosa darah atau yang disebut dengan regresivitas menjadi normoglikemik. Mekanisme menurun atau meningkatnya sensitivitas insulin sangat erat hubungannya dengan metabolisme glukosa dan lipid.

Diet yang diperkaya dengan gula telah diasosiasikan secara konsisten dengan peningkatan risiko obesitas, diabetes, hipertrigliserid, dan penyakit kardiovaskular melalui jalur metabolisme pada formasi asetil-CoA (Parhofer et al, 2015; Malik et al, 2015; Burgeiro et al, 2017). Adanya sedikit perubahan jalur ini (gambar 6.6) secara tidak langsung dapat berdampak besar seperti kelainan molekuler dan metabolik pada aksi insulin, yakni resistensi insulin pada jaringan perifer (otot, hati, dan jaringan adiposa) bersamaan dengan penurunan sekresi insulin. Faktor-faktor ini berkontribusi terhadap peningkatan masuknya asam lemak ke dalam hati dan otot yang menyebabkan akumulasi metabolit lipid yang bersifat toksik. Khususnya, peningkatan asam lemak plasma *non-*

esterified (NEFA) dan trigliserid yang meningkat dan akan mengganggu metabolisme lipid, sebuah proses yang disebut sebagai lipotoksisitas (Van Raalte et al, 2010; Burgeiro et al, 2017).



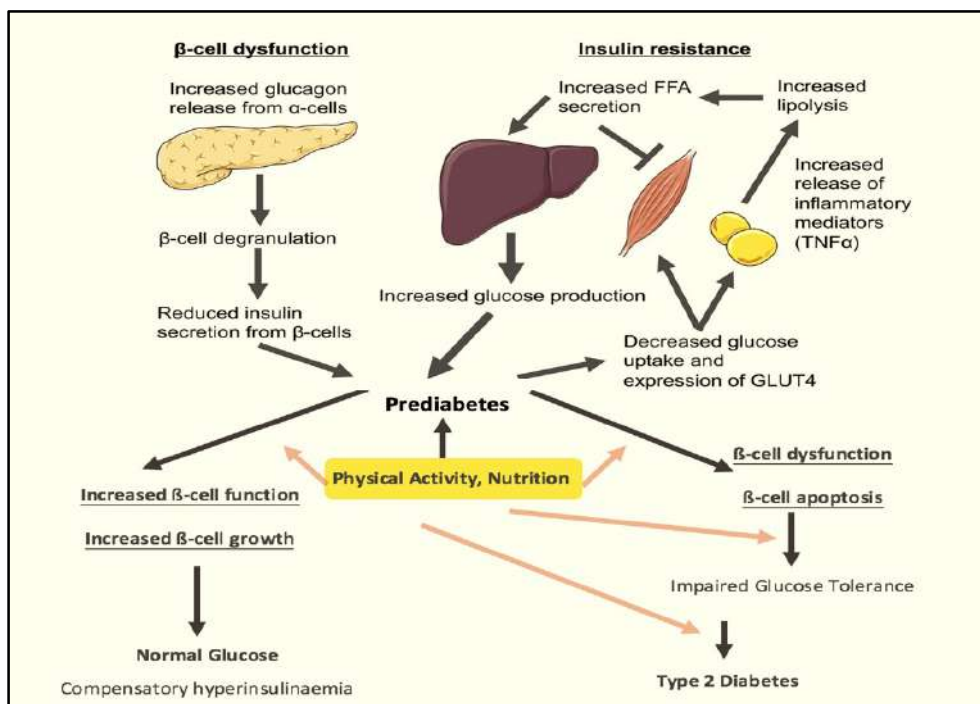
Gambar 6.6 Model Skematik Perubahan Glukosa Hepatik dan Metabolisme Lipid (Younghoon Go, et al., 2016)

Lipotoksisitas atau disregulasi metabolisme lemak memainkan peran penting dalam pengembangan resistensi insulin. Individu yang resisten terhadap insulin menunjukkan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas plasma sepanjang hari dan jaringan responsif insulin, otot rangka, dan hati (Daniel et al, 2014). Resistensi insulin telah dikaitkan dengan disfungsi mitokondria dan tingkat penurunan sintesis ATP mitokondria (Goodpaster dan Paul, 2014). Eldor et al (2017) menyatakan bahwa hubungan potensial antara lipotoksisitas dan disfungsi mitokondria merupakan aktivator proliferasi γ ko-aktivator 1α (PGC- 1α) yang berperan aktif dalam mengatur fungsi mitokondria otot dan biogenesis skeletal sebagai respons terhadap perubahan dalam plasma dan tingkat lipid intraseluler (Fernandez dan Auwerx J, 2011). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa infus lipid selama 48 jam menghasilkan penurunan ekspresi mRNA PGC- 1α (Richardson et al, 2005).

Jika resistensi insulin adalah penyebab gangguan sintesis ATP mitokondria, adalah mungkin bahwa peningkatan sensitivitas insulin disebabkan oleh penurunan konsentrasi

plasma FFA berkontribusi pada peningkatan fungsi mitokondria. Peningkatan fungsi mitokondria yang terjadi karena penghapusan efek toksik metabolit IMCL FFA atau karena peningkatan sensitivitas insulin menunjukkan bahwa defek mitokondria yang diamati pada individu dengan resistensi insulin adalah bersifat reversibel (Fernandez dan Auwerx J, 201; Daniele et al., 2014).

Sehingga, rasional jika dengan peningkatan sensitivitas insulin, yang disebabkan oleh penurunan konsentrasi asam lemak bebas (FFA) plasma, dapat menyebabkan peningkatan 45% pada tingkat sintesis ATP mitokondria pada otot individu dengan hiperglikemia (Bajaj et al., 2014; Daniel et al, 2014; Daniel et al, 2016). Studi yang dilakukan oleh Makimura et al (2015) menunjukkan bahwa FFA berkontribusi pada resistensi insulin dengan secara langsung mengubah kaskade pensinyalan insulin, penurunan aktivasi reseptor insulin-1 dan aktivitas phosphatidylinositol-3 kinase. Upaya peningkatan sensitivitas insulin dapat dilakukan dengan beberapa cara, diantaranya adalah dengan mengurangi berat badan. Pengurangan berat badan dapat meningkatkan sensitivitas insulin seluruh tubuh dan mempertahankan fungsi sel β dan efek penghambatan pada progresivitas prediabetes ke diabetes. Mekanisme peningkatan sensitivitas insulin melalui peningkatan aktivitas fisik dan perbaikan nutrisi dapat digambarkan pada skema di bawah ini :



Gambar 6.7 Mekanisme Regresivitas Prediabetes yang Dipengaruhi Aktivitas Fisik dan Nutrisi (Afshin A et al, 2014; Bloomfield et al, 2016; Riddy et al, 2018; ADA, 2018).

Upaya penurunan berat badan dapat dilakukan dengan meningkatkan aktivitas fisik dan mengurangi asupan kalori. Mengurangi asupan kalori merupakan usaha penurunan berat badan yang sangat penting bagi prediabetes, meskipun *evidence* beberapa tahun ini menunjukkan bahwa kualitas lemak yang dikonsumsi dalam makanan lebih penting daripada jumlah total lemak makanan. Sebagai contoh, diet Mediterania, yang relatif tinggi lemak tak jenuh tunggal, juga dapat membantu mencegah (Afshin A et al, 2014; Bloomfield et al, 2016). Seperti halnya diabetes, terapi nutrisi medis individual juga efektif dalam menurunkan A1C pada individu yang didiagnosis dengan prediabetes (ADA, 2018).

Penjelasan perbedaan TyG index pada subjek prediabetes (mulai mengalami resistensi insulin) dan normoglikemik (belum mengalami resistensi insulin) dapat ditelusuri dari bagaimana metabolisme asam amino dan disregulasi jaringan adiposa pada kedua kelompok subjek tersebut. Wiklund et al (2014) menemukan bahwa *branched-chain amino acid* (asam amino rantai cabang) dan *aromatic amino acids* (asam amino aromatik) sangat erat hubungannya dengan resistensi insulin dan faktor risiko metabolik lainnya, terlepas dari massa lemak dan lingkar perut. Temuan ini mengindikasikan bahwa massa lemak yang berlebihan, secara independen belum dapat menjelaskan asosiasinya dengan resistensi insulin, tetapi ada peran yang cukup besar juga dari asam amino.

Hasil penelitian (Wiklund et al., 2016) menemukan bahwa, perbedaan karakteristik metabolik wanita yang memiliki HOMA-IR rendah dan HOMA-IR tinggi (berdasarkan median = 1,57) adalah pada variabel berat badan, BMI, persen lemak tubuh, massa lemak total dan visceral, trigliserid dan leptin serta aktivitas fisik dan kebugaran, meskipun asupan makanan tidak berbeda antara kedua kelompok tersebut. Hasil tersebut menunjukkan bahwa trigliserid juga berbeda berdasarkan HOMA-IR. Berdasarkan profil metabolit serum, terdapat perbedaan dari kedua kelompok tersebut yakni konsentrasi asam amino rantai cabang (BCAA = isoleusin, leusin dan valin), asam amino aromatik (AAA = fenilalanin dan tirosin), gliserol dan orosomusoid signifikan lebih tinggi pada kelompok HOMA-IR tinggi dibandingkan dengan HOMA-IR rendah. Perbedaan antara kelompok tetap signifikan setelah *diadjusted* oleh usia, massa lemak total atau visceral, aktivitas fisik dan kebugaran.

Hasil penelitian tersebut mengindikasikan bahwa resistensi insulin berhubungan dengan peningkatan kadar serum BCAA yang bersifat independen dari obesitas. Pada

tingkat genetik, penurunan regulasi gen yang signifikan juga ditemukan terkait dengan katabolisme BCAA dan metabolisme energi mitokondria, bersamaan dengan meningkatnya ekspresi gen terkait respon inflamasi di jaringan adiposa (P. Wiklund et al., 2016). Sunny et al (2015) juga menemukan bahwa peningkatan insulin-stimulated (10-20%) dalam plasma BCAA berkorelasi secara signifikan dengan indeks resistensi insulin pada manusia. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa peningkatan sirkulasi BCAA yang kecil namun kronis dengan resistensi insulin cukup untuk mengganggu peristiwa pemberian sinyal di mitokondria otot dan hati sehingga berkontribusi pada disfungsi mitokondria (Sunny et al., 2015; Wiklund et al., 2016; Wiklund et al., 2014). Menurut Newgard (2012), BCAA bersinergi dengan hiperlipidemia dalam berkontribusi terhadap progresivitas resistensi insulin. Pada obesitas, glukosa dan substrat lipid yang mudah digunakan dapat menyingkirkan kebutuhan katabolisme asam amino dalam jaringan adiposa, tetapi mekanisme peningkatan pasokan substrat ini menyebabkan *downregulation* enzim-enzim BCAA (Newgard, 2012). BCAA yang konsisten mempunyai asosiasi dengan resistensi insulin dari beberapa penelitian adalah isoleusin, leusin dan valin (Asghari et al., 2018; Newgard, 2012).

Tubuh tidak dapat menghasilkan leusin, isoleusine dan valin dengan cepat, sehingga ketiga jenis asam amino ini disebut asam amino esensial. Sedangkan berdasarkan rantai samping (gugus -R) dan sifat kelarutannya didalam air, ketiga asam amino ini merupakan jenis asam amino rantai samping alifatik atau asam amino non polar. Temuan (Asghari et al., 2018) menunjukkan bahwa asupan BCAA berhubungan dengan peningkatan risiko resistensi insulin. Asupan leusin dan valin yang lebih tinggi secara signifikan berhubungan dengan risiko resistensi insulin yang lebih tinggi (Chen & Yang, 2015; Yoon, 2016). Zheng et al (2016) juga menemukan bahwa asupan diet BCAA yang tinggi dalam hal asupan absolut meningkatkan risiko diabetes hampir 13%.

Mekanisme biologis untuk menjelaskan efek merugikan dari asupan tinggi BCAA pada risiko diabetes adalah bahwa BCAA tidak hanya berfungsi sebagai prekursor dalam sintesis protein dan peptida tetapi juga memainkan peran peraturan dalam insulin dan metabolisme glukosa. Pada tingkat molekuler, BCAA, terutama leusin, dapat mengaktifkan jalur yang menghambat pensinyalan insulin dan glukosa yang dirangsang oleh insulin, transportasi di otot dan lemak (Xiao et al., 2011; Y. Zheng et al., 2016).

Dalam konteks *over nutrition*, peningkatan BCAA pada sirkulasi menyebabkan fluks asam amino melalui jalur katabolik. '*BCAA overload hypothesis*' mengemukakan bahwa peningkatan fluks katabolik BCAA dapat berkontribusi terhadap peningkatan glukoneogenesis dan intoleransi glukosa (Newgard, 2012). Studi suplementasi diet BCAA, terutama leusin pada sensitivitas insulin, telah menghasilkan hasil yang beragam. Sementara beberapa penelitian menemukan bahwa peningkatan asupan leusin oral dapat meningkatkan metabolisme glukosa (Xu, Min, Qibin Qi, Jun Liang, George A. Bray, Frank B.Hu, Frank M. Sacks, 2015). Jika BCAA mempunyai asosiasi terhadap penyakit metabolik seperti diabetes, maka dengan dikenalnya jenis asam amino tersebut, tentu dapat diidentifikasi jenis dan sumber makanan apa saja yang dapat direkomendasikan sebagai upaya pencegahan diabetes mellitus dan upaya perbaikan kondisi subjek prediabetes menjadi kembali normoglikemik dan pencegahan progresivitas diabetes pada wanita usia reproduktif.

Dukungan hasil penelitian dan teori diatas, menunjukkan bahwa pergeseran status atau konversi yang terjadi pada subjek prediabetes dan normoglikemik yang terjadi dipengaruhi secara simultan oleh tiga zat gizi makro yaitu karbohidrat, lemak, dan protein. Sehingga, penurunan berat badan yang harus dicapai dalam manajemen prediabetes akan lebih efektif jika dilakukan dengan penurunan asupan energi total berasal dari karbohidrat, protein dan lemak. Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai penurunan asupan secara simultan dari ketiga zat gizi makro diatas sebagai rekomendasi diet untuk subjek prediabetes.

6.6. Hazard Ratio Pada Subjek Penelitian

6.6.1. Hazard Ratio Pada Subjek Prediabetes yang Mengalami Regresivitas Menjadi Normoglikemik

Hasil analisa menunjukkan bahwa jumlah subjek dengan status awal prediabetes yang mengalami progresivitas menjadi diabetes ada 78 subjek dan 156 subjek mengalami regresivitas atau kembali mempunyai glukosa darah terkategori normal. Dalam waktu 5 tahun, pada subjek yang mempunyai TyG index $>4,54$ sebanyak 63 orang (60,0%) diantaranya mengalami progresivitas menjadi diabetes. Sebanyak 114 subjek (88,4%) dengan TyG index $\leq 4,54$ kembali mempunyai status normoglikemik. Analisa bivariabel menunjukkan TyG index mempunyai asosiasi yang bermakna dengan kejadian konversi regresivitas prediabetes menjadi normoglikemik setelah 5 tahun pengamatan dengan $HR=0,199$ ($CI\ 95\% = 0,11 - 0,35$). Artinya, seseorang yang mempunyai status glukosa darah prediabetes dan TyG index $<4,54$ dalam 5 tahun kemudian masih mempunyai peluang 5,02 kali untuk mengalami regresivitas menjadi normoglikemik. Sedangkan setelah dilakukan analisis multivariabel, diperoleh hasil bahwa hazard ratio TyG Index terhadap kejadian konversi progresivitas diabetes adalah sebesar 0,242 ($95\%\ CI = 0,135 - 0,433$) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkar perut.

Hasil penelitian ini sejalan dengan temuan Song et al (2016) bahwa obesitas sentral menjadi faktor yang penting dalam memprediksi progresivitas prediabetes ke diabetes maupun regresi prediabetes ke normoglikemik, dimana setiap peningkatan 1 cm terkait dengan peningkatan 5% dalam risiko untuk mengalami progresivitas dan pengurangan 6% dalam peluang untuk regresivitas. Jaringan adiposa visceral berhubungan dengan peningkatan produksi sitokin dan resistensi insulin. Matsuda et al (2013) menyatakan bahwa jaringan adiposa adalah sumber utama ROS yang dapat berkontribusi pada berbagai masalah metabolisme, termasuk resistensi insulin yang berhubungan erat dengan obesitas dan diabetes.

Dengan demikian, sebelum melakukan skrining pemeriksaan TyG Index, lingkar perut dapat dijadikan skrining tahap pertama dengan pertimbangan seleksi komunitas yang paling berisiko dan efisiensi biaya.

6.6.2. Hazard Ratio Pada Subjek Normoglikemik Mengalami Progresivitas Menjadi Prediabetes atau Diabetes

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 1.300 subjek dengan status awal normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes ada 31 subjek dan 988 subjek tidak mengalami konversi (tetap normoglikemik). Berdasarkan hasil akhir analisa, hazard ratio TyG Index yang diperoleh terhadap kejadian konversi progresivitas diabetes adalah sebesar 2,169 (95% CI = 1,006 – 4,678) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkaran perut, HDL, dan tekanan darah sistolik. Sedangkan pada 281 subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes, nilai hazard ratio TyG Index yang diperoleh terhadap kejadian konversi progresivitas diabetes pada subjek normoglikemik adalah sebesar 2,270 (95% CI = 1,766 – 2,918) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkaran perut dan tekanan darah sistolik.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi diabetes, nilai prediksi TyG Index harus juga mempertimbangkan lingkaran perut, HDL, dan tekanan darah sistolik. Begitu juga pada subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes, nilai prediksi TyG Index harus juga mempertimbangkan lingkaran perut dan tekanan darah sistolik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tepat sebelum pemeriksaan TyG Index dilakukan, skrining sederhana sebelumnya adalah dengan lingkaran perut dan tekanan darah.

Sebagai parameter antropometrik sederhana, murah dan non-invasif, lingkaran perut umumnya diadopsi sebagai indikator yang berguna dari obesitas dan risiko metabolik. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa beberapa populasi menunjukkan profil metabolik yang tak terduga yang menyimpang dari hubungan dosis-respons yang khas antara IMT dan gangguan metabolik (S. Zheng et al., 2016). Dalam penelitian (S. Zheng et al., 2016) ditemukan hubungan antara IMT dan metabolisme glukosa yang abnormal lebih lemah dibandingkan dengan lingkaran perut, hal ini dapat dijelaskan oleh peran yang berbeda dari BMI dan lingkaran perut dalam evaluasi status adipositas.

IMT sebagai ukuran lemak tubuh berdasarkan berat dan tinggi badan, mewakili obesitas umum, sementara lingkaran perut, ukuran lemak perut, merupakan pusat obesitas. *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III* menyarankan bahwa obesitas sentral merupakan faktor risiko independen untuk diabetes, dan mengukur

lingkar perut adalah alat yang murah untuk menyaring risiko diabetes. Oleh karena itu, lingkar perut mungkin lebih efektif daripada IMT. Namun, lingkar perut tidak cukup dapat membedakan antara lemak visceral dan subkutan. Beberapa studi membuktikan telah menunjukkan bahwa jaringan adiposa visceral memainkan peran yang lebih penting dalam pengembangan resistensi insulin dan diabetes daripada lemak subkutan. Mekanisme molekuler yang bertanggung jawab atas perbedaan masih dalam pembahasan. Telah disarankan bahwa lemak visceral menghasilkan lebih banyak asam lemak bebas daripada lemak subkutan, sehingga meningkatkan risiko resistensi insulin dan diabetes. Selain itu, adiposa visceral mengeluarkan berbagai sitokin inflamasi dan adipokin, yang juga dapat meningkatkan terjadinya resistensi insulin dan diabetes.

Pada penelitian ini, selain ukuran lingkar perut, tekanan darah sistolik dan diastolik juga dihubungkan dengan insiden prediabetes dan diabetes. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian kohort lain pada populasi Kaukasia dan Asia, bahwa tekanan darah berperan dalam progresivitas prediabetes maupun diabetes (Man et al., 2017). Permeabilitas endotel yang berubah dan berkurangnya aliran darah ke perifer (resistensi vaskular) sebagai akibat dari hipertensi dapat membatasi pengiriman insulin dan meningkatkan resistensi insulin dalam jaringan yang aktif secara metabolik (Pinkey et al, 1997; Man et al., 2017).

Stres oksidatif yang terkait dengan tekanan darah tinggi juga telah diidentifikasi memainkan peran penting dalam disfungsi sel- β pankreas (Carrielo, 2004; Man et al., 2017). Selain itu, sitokin yang berkaitan dengan stres oksidatif, seperti interleukin-1, interleukin-6, dan TNF-alfa, juga telah ditemukan berpotensi memodifikasi metabolisme glukosa. Sehingga, sebelum melakukan skrining pemeriksaan TyG Index pada wanita usia reproduktif, variabel lingkar perut, tekanan darah sistolik dan diastolik harus diukur dan dipertimbangkan atau dijadikan skrining tahap pertama.

6.7. Pengaruh Perubahan TyG Index dan Variabel Kovariat (Usia, Kolesterol Total, LDL, HDL, IMT, Lingkar Perut, Sistolik dan Diastolik) Pada Setiap Pengukuran Terhadap Konversi Status

Analisis Multi-State Survival Model dilakukan untuk mengetahui pengaruh perubahan TyG Index dan variabel kovariat yang bersifat dinamis seperti usia, kolesterol total, LDL, HDL, IMT, lingkar perut, sistolik dan diastolik pada setiap pengukuran pada 371 subjek prediabetes dan 1.300 subjek normoglikemik pada awal pengamatan. Pada akhir pengamatan, ada 3 status konversi sebagai dengan status akhir yang diperoleh yaitu normoglikemik, prediabetes, dan diabetes. Berdasarkan hasil analisis, dengan pembandingan adalah subjek dengan status akhir normoglikemik diketahui bahwa peningkatan TyG index, kolesterol total, IMT, lingkar perut, dan sistolik pada setiap pengukuran mempunyai pengaruh positif terhadap status akhir menjadi prediabetes pada subjek normoglikemik dan tetap prediabetes pada subjek prediabetes. Sedangkan peningkatan HDL mempunyai pengaruh negatif terhadap status akhir menjadi prediabetes. Begitu juga pada kejadian konversi menjadi diabetes pada subjek normoglikemik dan prediabetes setelah 5 tahun pengamatan, peningkatan variabel TyG index, kolesterol total, LDL, lingkar perut, dan diastolik pada setiap pengukuran mempunyai pengaruh positif terhadap kejadian konversi menjadi diabetes pada subjek normoglikemik dan prediabetes setelah 5 tahun pengamatan.

Hasil analisis ini sejalan dengan hasil analisis menggunakan *Cox Regression* yang mendapatkan ukuran asosiasi berupa *Hazard Ratio* bahwa TyG index, lingkar perut, dan tekanan darah adalah variabel yang konsisten berperan terhadap status akhir prediabetes dan diabetes. Hal ini mengindikasikan bahwa secara statistik dan dengan dukungan teori TyG Index tetap konsisten menjadi marker yang akurat untuk memprediksi kejadian konversi dengan status akhir prediabetes atau diabetes baik menggunakan *Cox Regression* (data dikategorikan) maupun Multi-State Survival Model (panel data numerik) dengan tetap mempertimbangkan variabel lingkar perut dan tekanan darah sebagai pertimbangan awal, dan selanjutnya profil lipid seperti kolesterol total, LDL, dan HDL. Dengan demikian, jika akan dilakukan skrining besar di komunitas, TyG index sangat berpotensi untuk dijadikan sebagai marker program skrining bertingkat pada tahap sekunder, sedangkan tahap primer adalah lingkar perut, IMT, serta tekanan darah. Selain mempunyai nilai prediksi yang tinggi, tentu juga lebih efisien dengan pertimbangan biaya.

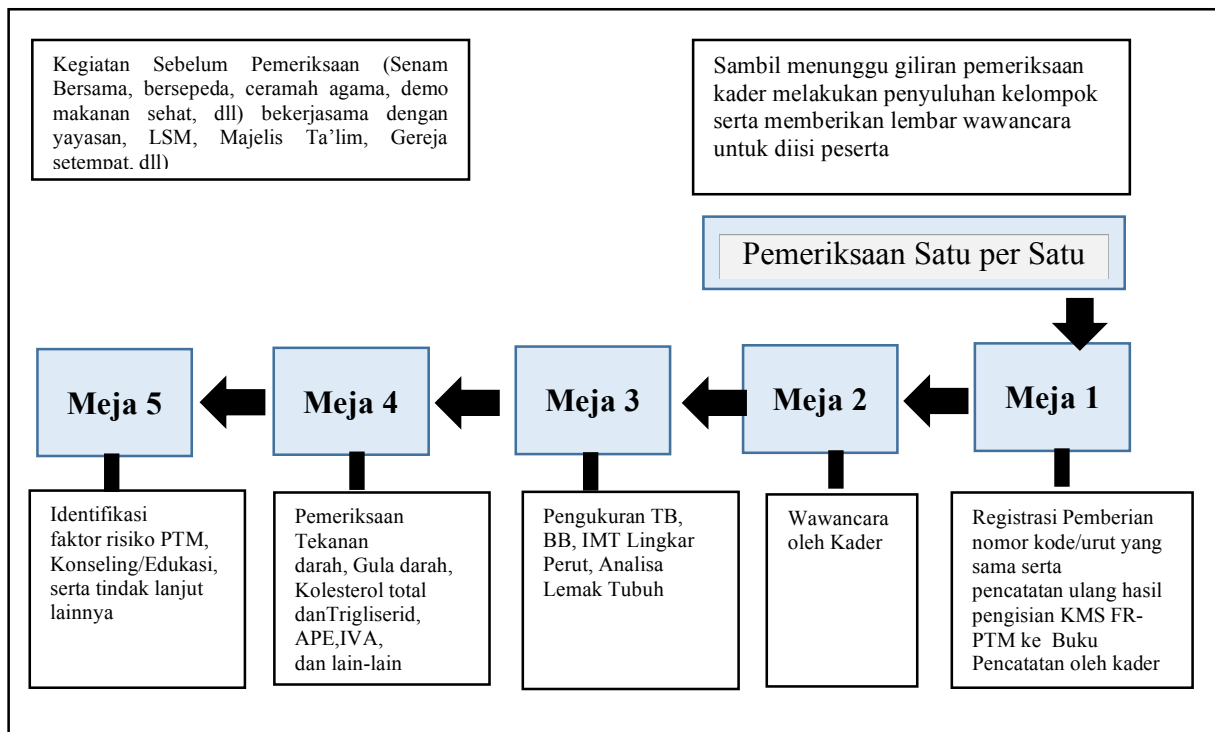
6.8. Dampak Potensial Skrining TyG Index Pada Komunitas

Setelah dilakukan perhitungan dampak potensial dengan *Attributable Risk %* (AR%) yakni ukuran estimasi besarnya dampak terhadap *outcome* yang terjadi jika suatu *exposure* dicegah. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa nilai AR% dari TyG Index pada subjek prediabetes adalah 80,67%. Begitu juga dengan hasil perhitungan nilai AR% dari TyG Index pada subjek normoglikemik yaitu diperoleh hasil sebesar 70,17%.

Dampak potensial yang tinggi tersebut dimungkinkan terjadi karena disamping TyG index mempunyai akurasi yang tinggi sebagai marker, juga didukung oleh tingginya proporsi subjek yang mengalami regresivitas menjadi normoglikemik dan tidak terjadinya konversi pada subjek normoglikemik yang mungkin merupakan dampak dari adanya program Posbindu PTM (Pos Pembinaan Terpadu Penyakit Tidak Menular) yang dilaksanakan di wilayah subjek penelitian. Subjek yang masuk dalam penelitian ini, selain diperiksa setiap 2 tahun sekali di laboratorium lapangan, juga disarankan untuk melakukan pemeriksaan berkala di Posbindu.

Posbindu merupakan salah satu upaya kesehatan masyarakat (UKM) yang berorientasi kepada upaya promotif dan preventif dalam pengendalian penyakit tidak menular dengan melibatkan masyarakat mulai dari perencanaan, pelaksanaan dan monitoring-evaluasi. Masyarakat diperankan sebagai sasaran kegiatan, target perubahan, agen pengubah sekaligus sebagai sumber daya. Dalam pelaksanaan selanjutnya kegiatan posbindu menjadi Upaya Kesehatan Bersumber Daya Masyarakat (UKBM), dimana kegiatan ini diselenggarakan oleh masyarakat sesuai dengan sumber daya, kemampuan, dan kebutuhan masyarakat (Kemenkes, 2012).

Posbindu PTM dilaksanakan dengan 5 tahapan layanan yang disebut sistem 5 meja, namun dalam situasi kondisi tertentu dapat disesuaikan dengan kebutuhan dan kesepakatan bersama. Kegiatan tersebut berupa pelayanan deteksi dini dan tindak lanjut sederhana serta monitoring terhadap faktor risiko penyakit tidak menular, termasuk rujukan ke Puskesmas, secara sederhana dapat diuraikan sebagai berikut:



Gambar 6.8 Proses Kegiatan Posbindu PTM (Kemenkes RI, 2012)

Berdasarkan alur diatas, terlihat bahwa pada meja 4 idealnya analisa pemeriksaan TyG index dapat dilakukan di Posbindu PTM. Dalam pedoman Posbindu PTM, pemantauan faktor risiko terkait diabetes mellitus dilakukan dengan frekuensi dan jangka waktu sebagai berikut :

Faktor Risiko	Orang Sehat	Faktor Risiko	Penderita PTM
Glukosa darah puasa	3 tahun sekali	1 tahun sekali	1 bulan sekali
Glukosa darah 2 jam	3 tahun sekali	1 tahun sekali	1 bulan sekali
Glukosa darah sewaktu	3 tahun sekali	1 tahun sekali	1 bulan sekali
Kolesterol darah total	5 tahun sekali	6 bulan sekali	3 bulan sekali
Trigliserid	5 tahun sekali	6 bulan sekali	3 bulan sekali
Tekanan darah	1 bulan sekali	1 bulan sekali	1 bulan sekali
Indeks Masa Tubuh (IM)	1 bulan sekali	1 bulan sekali	1 bulan sekali
Lingkar Perut	1 bulan sekali	1 bulan sekali	1 bulan sekali

Selain hasil temuan ini dapat mendukung Program Posbindu PTM, hasil temuan ini juga sejalan dengan program BPJS Kesehatan RI yang telah meluncurkan layanan mobile skrining yang disebut dengan Program Mobile JKN. Skrining Riwayat Kesehatan merupakan penambahan fitur di aplikasi BPJS Kesehatan Mobile.

Jika sebelumnya peserta Jaminan Kesehatan Nasional-Kartu Indonesia Sehat (JKN-KIS) hanya dapat melakukan skrining riwayat kesehatan secara manual di Kantor Cabang BPJS Kesehatan atau fasilitas kesehatan mitra BPJS Kesehatan (BPJS Kesehatan, 2017). Sehingga dengan adanya program tersebut, peserta dapat melihat potensi risiko kesehatannya cukup dengan melakukan skrining riwayat kesehatan melalui fitur skrining riwayat kesehatan pada aplikasi BPJS Kesehatan Mobile yang bisa diakses di *handphone*. Peserta dapat mengunduh aplikasi BPJS Kesehatan Mobile di *Google Play Store*, kemudian melakukan registrasi dengan mengisi data diri yang dibutuhkan. Setelah terdaftar dan mengklik tombol *log in*, peserta dapat memilih menu Skrining Riwayat Kesehatan. Kemudian, peserta akan diminta mengisi 47 pertanyaan yang terdiri atas kebiasaan dan aktivitas sehari-hari, penyakit yang pernah diidap, riwayat penyakit dalam keluarga peserta, dan pola makan peserta. Apabila semua pertanyaan tersebut telah dijawab, maka peserta akan memperoleh hasil skrining riwayat kesehatan. Jika peserta memiliki risiko rendah, maka mereka akan disarankan untuk menjaga pola hidup sehat dan melakukan latihan fisik rutin minimal 30 menit setiap hari. Namun apabila dari hasil skrining, peserta terdeteksi memiliki potensi sedang atau tinggi diabetes melitus, maka mereka akan memperoleh nomor legalisasi atau nomor skrining sekunder dan akan diarahkan untuk mengunjungi Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) tempatnya terdaftar untuk memperoleh tindak lanjut serta melakukan pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah post prandial (BPJS Kesehatan, 2017).

Jika peserta terdeteksi memiliki potensi sedang atau tinggi ketiga penyakit yang lain (hipertensi, ginjal kronik, dan jantung koroner), maka peserta disarankan agar melakukan konsultasi ke FKTP tempatnya terdaftar untuk melakukan tindak lanjut atas hasil skrining riwayat kesehatannya. Apabila sebuah FKTP ditemukan banyak peserta dengan risiko mengidap diabetes melitus yang tergolong dalam kategori sedang atau tinggi, maka FKTP tersebut dapat melaksanakan edukasi kesehatan dan pembentukan klub risiko tinggi (risti) kepada sejumlah peserta JKN-KIS yang bersangkutan (BPJS Kesehatan, 2017).

Sepanjang tahun 2016, BPJS Kesehatan telah melakukan skrining riwayat kesehatan kepada peserta JKN-KIS di seluruh Indonesia. Hasilnya, untuk kategori penyakit diabetes melitus terdapat 702.944 peserta berisiko rendah, 36.225 peserta berisiko sedang, dan 651 peserta berisiko tinggi (BPJS Kesehatan, 2017).

Dengan demikian, temuan hasil penelitian ini, yang mempunyai dampak potensial yang cukup besar, diharapkan dapat diinisiasi pada tahap skrining sekunder yakni tambahan saat peserta terdeteksi memiliki potensi sedang atau tinggi diabetes melitus di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP). Pada tahap ini, pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah post prandial telah dilakukan, jika pemeriksaan trigliserid juga dilakukan, maka nilai TyG Index subjek juga dapat dihitung. Sehingga akan menambah informasi mengenai risiko subjek untuk kemudian lebih mempermudah tenaga kesehatan dalam memberikan upaya motivasi pencegahan. Sebagai tahap awal, skrining ini mungkin dapat dilakukan pada subjek yang mempunyai prioritas tinggi yakni wanita usia reproduktif dengan tujuan untuk menjamin peningkatan kesehatan ibu dan bayi pada masa depan.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Triglyceride Glucose Index (TyG Index) memiliki nilai prediksi yang tinggi dan dinamis pada setiap pengukuran terhadap konversi normoglikemik menjadi prediabetes, prediabetes menjadi diabetes, dan regresi prediabetes menjadi normoglikemik yang spesifik pada populasi wanita urban usia reproduktif.

7.1.1 Pada 371 responden dengan status prediabetes, setelah 5 tahun *follow up*, insiden konversi progresivitas menjadi diabetes adalah 21% (78 subjek), regresivitas normoglikemik adalah 42% (156 subjek), dan 36,9% (137 subjek) tidak konversi atau tetap pada status prediabetes. Sedangkan pada 1300 subjek normoglikemik, setelah 5 tahun *follow up*, insiden progresivitas diabetes adalah sebesar 2,4% (31 subjek), 21,6% (281 subjek) progresivitas prediabetes, dan 76% (988 subjek) tidak konversi atau tetap pada status normoglikemik.

7.1.2 TyG Index termasuk dalam kategori marker diagnostik dengan akurasi *excellent*. *Cut off point* TyG Index dalam memprediksi konversi pada subjek prediabetes dalam 5 tahun adalah <4,51 subjek mengalami regresivitas; 4,52-4,54 subjek tetap pada prediabetes; dan >4,54 subjek mengalami progresivitas menjadi diabetes. Sedangkan, pada subjek normoglikemik, *cut off point* TyG Index dalam memprediksi konversi 5 tahun adalah $\leq 4,43$ subjek akan tetap pada status normoglikemik; 4,44-4,47 subjek mengalami progresivitas menjadi prediabetes; dan >4,47 subjek mengalami progresivitas menjadi diabetes.

7.1.3 Hazard ratio TyG Index terhadap kejadian konversi regresivitas menjadi normoglikemik pada subjek prediabetes adalah sebesar 0,242 (95% CI = 0,135 – 0,433) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkaran perut. Sedangkan nilai hazard ratio TyG Index terhadap kejadian konversi progresivitas diabetes pada subjek normoglikemik adalah sebesar 2,169 (95% CI = 1,006 – 4,678) setelah *diadjusted* oleh variabel lingkaran perut, HDL, dan tekanan darah sistolik.

7.1.4 Ukuran dampak potensial (AR%) dari TyG Index pada subjek prediabetes adalah 80,67%. Sedangkan AR% dari TyG Index pada subjek normoglikemik adalah sebesar 70,17%.

7.1.5 Setelah 5 tahun pengamatan, peningkatan TyG index, kolesterol total, IMT, lingkar perut, dan sistolik yang dinamis pada setiap pengukuran mempunyai pengaruh positif, sedangkan peningkatan HDL mempunyai pengaruh negatif terhadap konversi progresivitas dengan status akhir prediabetes. Begitu juga pada kejadian konversi dengan status akhir diabetes, peningkatan TyG index, kolesterol total, LDL, lingkar perut, dan diastolik yang dinamis pada setiap pengukuran mempunyai pengaruh positif terhadap progresivitas yang terjadi.

7.2 Saran

7.2.1. Kepada Kementerian Kesehatan RI

- a. Sebagai upaya optimalisasi Posbindu, direkomendasikan frekuensi pemeriksaan faktor risiko terkait diabetes mellitus yang selama ini menjadi pedoman ditinjau kembali, untuk meningkatkan proporsi subjek prediabetes yang mengalami regresivitas menjadi normoglikemik dan menurunkan proporsi subjek normoglikemik yang mengalami progresivitas menjadi prediabetes atau diabetes dengan cara:
 - 1) Meningkatkan rutinitas pemeriksaan pada meja 4.
 - Pemeriksaan trigliserid, bagi individu sehat yang disarankan 5 tahun sekali menjadi 2 tahun sekali. Bagi yang telah mempunyai faktor risiko PTM tetap disarankan paling sedikit 6 bulan sekali.
 - Pemeriksaan glukosa darah, bagi individu sehat disarankan paling sedikit 3 tahun sekali menjadi 2 tahun sekali. Bagi yang telah mempunyai faktor risiko PTM yang disarankan paling sedikit 1 tahun sekali menjadi 6 bulan sekali.
 - 2) Meningkatkan pemanfaatan data laporan pemeriksaan Posbindu PTM untuk menganalisis variabel TyG index sebagai prediktor status konversi glukosa darah 5 tahun kemudian dalam upaya menyusun program pencegahan diabetes mellitus.
 - 3) Meningkatkan pemahaman masyarakat tentang pentingnya melakukan pemeriksaan faktor risiko secara rutin di Posbindu dan menyampaikan bahwa orang dengan prediabetes tidak saja mempunyai risiko untuk mengalami progresivitas menjadi diabetes, tetapi juga masih mempunyai

peluang untuk kembali mempunyai kadar glukosa darah terkategori normal, jika melakukan perubahan gaya hidup menjadi lebih baik.

- b. Hasil temuan ini dapat dijadikan pertimbangan bagi Kementerian Kesehatan dalam menentukan variabel apa saja yang dapat dijadikan komponen Petunjuk Teknik Skrining Kesehatan dalam Program Gerakan Masyarakat.
- c. Agar hasil temuan ini diketahui dan dapat menjadi suatu keharusan bagi wanita di Indonesia, Kementerian Kesehatan dan Kementerian Agama perlu menyusun rumusan regulasi bahwa pendaftaran perkawinan mempersyaratkan wanita melakukan pengukuran antropometri tubuh (IMT dan Lingkar Perut), pemeriksaan status glukosa darah dan profil lipid (trigliserid, kolesterol total, LDL, dan HDL).

7.2.2. Kepada BPJS Kesehatan RI

- a. Menginisiasi TyG Index dalam kebijakan *Mobile Screening* BPJS, pada tahap skrining sekunder untuk wanita usia reproduktif.

7.2.3. Kepada Wanita Usia Reproduksi

- a. Agar selalu menjaga dan memelihara berat badan dan lingkar perut pada batas normal sesuai usia.
- b. Melakukan pemeriksaan tekanan darah secara rutin di pelayanan kesehatan terdekat, seperti Posbindu atau Puskesmas.

7.2.4. Kepada Peneliti Selanjutnya

- a. Diperlukan penelitian untuk membangun software praktis yang memudahkan perhitungan TyG index dengan *outcome* status konversi 5 tahun kemudian.
- b. Diperlukan analisa lebih lanjut mengenai perubahan TyG index yang dinamis pada setiap pengukuran dengan status akhir tiga *state* sekaligus (Normoglikemik, Prediabetes, Diabetes).

- c. Diperlukan analisa lebih lanjut untuk menjadikan model prediksi dari TyG Index dan variabel kovariat (lingkar perut, tekanan darah) menjadi komponen Program Skrining bertingkat.
- d. Diperlukan analisa lanjut tentang asupan makanan yang mungkin dapat mempengaruhi TyG Index dan status konversi subjek penelitian di Kohort PTM Bogor.
- e. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh berbagai model asupan nutrisi, salah satunya penurunan asupan protein kaya akan asam amino BCAA pada subjek prediabetes dan normoglikemik.
- f. Diperlukan penelitian lebih lanjut yang mempelajari efek penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap perubahan sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa dengan pengamatan yang terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Ghani MA, Tripathy D & DeFronzo RA. (2006). Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29: 1130-1139.
- Achadi, E. L., Atmarita, K., & Untoro, R. (2012). Status Gizi Ibu Hamil dan Penyakit Tidak Menular pada Dewasa Pregnant Women Nutrition Status and Non-communicable Disease on Adult. *Kesmas, Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 7(4), 147–153.
- A.D´iaz-Redondo,C.Gira´ldez-Garc´ia,L.Carrilloetal. (2015). Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS- Study). *BMC Family Practice*, 16:1, 5.
- Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. (2014). Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes:asystematicreviewandmeta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:278–288.
- A.Kumar, Rebeca Wong, Kenneth J. Ottenbacher, Soham Al Snih. (2016). Prediabetes, undiagnosed diabetes, and diabetes among Mexican adults: findings from the Mexican Health and Aging Study. *Annals of Epidemiology*, 26 163-170.
- Al-Farsi YM, Brooks DR, Werler MM, Cabral HJ, Al-Shafei MA & Wallenburg HC. (2010). Effect of high parity on the occurrence of prediabetes: a cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 2010 89 1182–1186.
- Alonso, A., P. Llaneza, and C. González. 2008. Síndrome Metabólico, Obesidad y Terapia Hormonal de Sustitución. *Revista Española de Obesidad*, 6: 340–50.
- American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. USA.
- Anjana, R. M., Rani, C. S. S., Deepa, M., Pradeepa, R., Sudha, V., Nair, H. D., Mohan, V. (2015). Incidence of diabetes and prediabetes and predictors of progression among Asian Indians: 10-year follow-up of the Chennai urban rural epidemiology study (CURES). *Diabetes Care*, 38(8), 1441–1448. <https://doi.org/10.2337/dc14-2814>.
- Asghari, G., Farhadnejad, H., Teymoori, F., Mirmiran, P., Tohidi, M., & Azizi, F. (2018). High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults. *Journal of Diabetes*, 10(November 2017), 357–364. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12639>

- Avery, Freedman, Kraja, Borecki M. B. Miller, et al. (2006). Genotype-by-sex interaction in the aetiology of type 2 diabetes mellitus: support for sex-specific quantitative trait loci in Hypertension Genetic Epidemiology Network participants. *Diabetologia*, 49, Issue 10.
- Bajaj M, Suraamornkul S, Kashyap S, Cusi K, Mandarino L, DeFronzo RA. (2004). Sustained reduction in plasma free fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokine levels in subjects with strong family history of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4649–4655.
- Baltagi, Badi H. (2005). *Econometric Analysis of Panel Data*. 3rd ed. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Barker, D. J. P. (2012). Developmental origins of chronic disease. *Public Health*, 126(3), 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.11.014>.
- Barfield WD, Warner L. (2012). Preventing chronic disease in women of reproductive age: opportunities for health promotion and preventive services. *Prev Chronic Dis*, 9:E34.
- Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. (1991). Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study [published correction appears in *JAMA*. 1991; 265:3249]. *JAMA*, 265:627–631.
- Barros, B. de S., Kuschnir, M. C. M. C., Bloch, K. V., & Silva, T. L. N. da. (2018). ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *Jornal de Pediatria*, (xx). <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.12.004>.
- Basu, R., Breda, E., Oberg, A., Powell, C., Dalla Man, C., Basu, A., Rizza, R. (2003). Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes*, 52(7), 1738–1748. <https://doi.org/doi:10.2337/diabetes.52.7.1738>.
- Bergman. (2007). Orchestration of glucose homeostasis, from a small acorn to the California Oak. *Diabetes* 56 (6), 1489–1501.
- Bergman, Michael. (2013). Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 43:504–513.
- Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, Marchesini G, Dolci MA, et al. (2011) Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21: 699–705.

- Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., & Alter, D. A. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 162(2), 123–132. <https://doi.org/10.7326/M14-1651>
- Bo, S, S. Valpreda, G. Menato, C. Bardelli, C. Botto, R. Gambino, C. Rabbia, M. Durazzo, M. Cassader a, M. Massobrio, G. Pagano. (2007). Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 194, e72.
- Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. (2016). Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat in-take: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491–500.
- BPJS Kesehatan RI. (2017). Pembiayaan pelayanan kesehatan penyakit kronis dan Katastropik Era JKN di Rumah Sakit. Disampaikan oleh Direktur Utama BPJS Kesehatan Disampaikan pada Seminar Nasional Persi, 27 Juli 2017.
- BPJS Kesehatan RI. (2017). BPJS Kesehatan Luncurkan Fitur Mobile Screening pada Aplikasi BPJS Kesehatan Mobile. Berita Umum. (<https://www.bpjs-kesehatan.go.id/bpjs/index.php/post/categories/MjI/berita-umum>).
- Browning Jeffrey D and Jay D. Horton. (2004). Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *Journal Clin. Invest*, 114:147–152.
- Burcelin R, Knauf C, Cani PD. (2008). Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab*, 34 Suppl 2:S49-55.
- Burgeiro, Ana, Manuela G. Cerqueira, Bárbara M. Varela-Rodríguez. (2017). Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet. *Nutrients*, 2017, 9, 638; doi:10.3390/nu9060638.
- Buse JB, Kenneth SP, Charles FB. (2011). *Type 2 Diabetes Mellitus. Dalam: Melmed et al. (Editor). Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, USA.
- Butalia, S., Donovan, L., Savu, A., Johnson, J., Edwards, A., & Kaul, P. (2017). Postpartum Diabetes Testing Rates after Gestational Diabetes Mellitus in Canadian Women: A Population-Based Study. *Canadian Journal of Diabetes*, 41(6), 613–620. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.12.013>.
- Cabizuca, C. A., Rocha, P. S., Marques, J. V, Costa, T. F. L. R., Santos, A. S. N., Schröder, A. L., & Mello, C. A. G. (2018). Postpartum follow up of gestational diabetes in a Tertiary Care Center. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2–7. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0303-4>.
- Cao X, Zhou J, Yuan H, Chen Z. (2015). Cumulative effect of reproductive factors on ideal cardiovascular health in postmenopausal women: a cross-sectional

- study in central south China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15: 176-015-0172-4.
- Carr, Darcy B. Kristina M. Utzschneider, Rebecca L. Hull, Jenny Tong, Tara M. Wallace, Keiichi Kodama, et al. (2006). Gestational Diabetes Mellitus Increases The Risk Of Cardiovascular Disease In Women With A Family History Of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29;9.
- Catalano, P. M. (2014). Obesity, Insulin Resistance and Pregnancy Outcome Patrick. *Reproduction*, 140(3), 365–371.
- Cederberg, HA. Stancakova, J. Kuusisto, M. Laakso and U. Smith. (2015). Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage? *Journal of Internal Medicine*, 2015, 277; 540–551.
- Chen BH, Brennan K, Goto A et al. (2012). Sex hormone- binding globulin and risk of clinical diabetes in American Black, Hispanic, and Asian/Pacific Islander postmenopausal women. *Clin Chem*, 58: 1457–66.
- Chen, X., & Yang, W. (2015). Branched-chain amino acids and the association with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 6(4), 369–370.
- Chen L, Li S, He C, et al. (2016). Age at menarche and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study among 27,482 women. *Diabetes Care*, 39 (3):469–471.
- Cheng D. (2005). Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutrition Metab (Lond)*, 2: 29.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... Tate, D. F. (2016). Physical Activity / Exercise and Diabetes : A Position Statement of the American Diabetes Association, 39 (November), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.
- Cortés, Manuel E. and Andrea A. Alfaro. The effects of hormonal contraceptives on glycemic regulation. *The Linacre Quarterly*, 81 (3) 2014, 209–218.
- Cure P, Hoffman HJ & Cure-Cure C. (2015). Parity and diabetes risk among hispanic women from Colombia: cross-sectional evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2015, 7: 7.
- Dagogo-Jack S, Askari H, Tykodi G. (2009). Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose. *Journal Clin Endocrinol Metab*, 94:2031-6.
- Dall TM, Yang W, Halder P, et al. (2014). The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care*, 37: 3172-9.

- D. Aune, T. Norat, M. Leitzmann, S. Tonstad, and L. J. Vatten. (2015). Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, vol. 30, no. 7, pp. 529–542, 2015.
- Daniele, Giuseppe, Roy Eldor, Aurora Merovci, Geoffrey D. Clarke, Juan Xiong, Devjit Tripathy, Anna Taranova, Muhammad Abdul-Ghani, and Ralph A. DeFronzo. (2014). Chronic Reduction of Plasma Free Fatty Acid Improves Mitochondrial Function and Whole-Body Insulin Sensitivity in Obese and Type 2 Diabetic Individuals. *Diabetes*, 2014;63:2812–2820.
- Daniele, Giuseppe, Juan Xiong, Carolina Solis-Herrera, Aurora Merovci, Roy Eldor, Devjit Tripathy, Ralph A. DeFronzo, Luke Norton, and Muhammad Abdul-Ghani. (2016). Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2016;39:2036–204.
- De Abreu, L., Holloway, K. L., Kotowicz, M. A., & Pasco, J. A. (2015). Dysglycaemia and other predictors for progression or regression from impaired fasting glucose to diabetes or normoglycaemia. *Journal of Diabetes Research*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/373762>.
- De Burgos-Lunar C, Jiménez-García R, Salinero-Fort MA, Gómez- Campelo P, Gil A, Abánades-Herranz JC, et al. (2015). Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in an adult type 2 diabetes Spanish population between 2003 and 2009. *PLoS One*, 9.
- Deidre K. T., Zhang, C., Van Dam, R. M., Bowers, K., & Hu, F. B. (2011). Reviews / Commentaries / ADA Statements Physical Activity Before and During Pregnancy and Risk of Gestational. *Diabetes Care*, 34(1), 223–229. <https://doi.org/10.2337/dc10-1368>.
- DeFronzo. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58; 4, 773-773.
- DeFronzo, M.A & Abdul-Ghani. (2011). Preservation of b-cell function: the key to diabetes prevention. *Journal Clin. Endocrinol. Metab*, 96(8), 2354-2366.
- Diab KM, Zaki MM. (2000). Contraception in diabetic women: comparative metabolic study of Norplant, depot Medroxyprogesterone acetate, low dose oral contraceptive pill and CuT380A. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2000;26:17–26.
- Donahue RP, Stranges S, Rafalson L, Dmochowski J, Dorn J, Trevisan M. (2014). Risk factors for prehypertension in the community: a prospective analysis from the Western New York Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24:162–167.

- Dorcely, Brenda. Karin Katz, Ram Jagannathan, Stephanie S Chiang, Babajide Oluwadare, ira J Goldberg, Michael Bergman. (2017). Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2017:10.
- Dode, M.A.S.O., Santos, I.S. (2009). Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cadernos de Saude Publica* 25, S341–S359.
- Dresner, Alan. Didier Laurent, Melissa Marcucci, Margaret E. Griffin, Sylvie Dufour, Gary W. et al. (1999). Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1–associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *The Journal of Clinical Investigation*, 103; 2.
- Dreyfus JG, Lutsey PL, Huxley R, et al. (2012) Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*, 55(9): 2371–2380.
- Eldor R, Norton L, Fourcaudot M, Galindo C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. (2017). Increased lipid availability for three days reduces whole body glucose uptake, impairs muscle mitochondrial function and initiates opposing effects on PGC-1 α promoter methylation in healthy subjects. *PLoS ONE* 12(12): e0188208.
- Elgart, J. F., Caporale, J. E., Asteazarán, S., De La Fuente, J. L., Camilluci, C., Brown, J. B., Gagliardino, J. J. (2014). Association between socioeconomic status, type 2 diabetes and its chronic complications in Argentina. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 104(2), 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.02.010>
- Eriksson, A.-K., van den Donk, M., Hilding, A., & Östenson, C.-G. (2013). Work Stress, Sense of Coherence, and Risk of Type 2 Diabetes in a Prospective Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Diabetes Care*, 36(9), 2683–2689. <https://doi.org/10.2337/dc12-1738>.
- Er LK, Wu S, Chou HH, et al. (2016). Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PLoS ONE*. 2016;11:e0149731.
- Escolar-Pujolar, A., Córdoba Doña, J. A., Goicolea Julián, I., Rodríguez, G. J., Santos Sánchez, V., Mayoral Sánchez, E., & Aguilar Diosdado, M. (2018). The effect of marital status on social and gender inequalities in diabetes mortality in Andalusia. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, 65(1). <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.10.006>.
- Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ & Vaag A. (2009). Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does

- it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 52: 1714-1723.
- Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. (2011). Regulation of PGC-1alpha, a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(4):884S–90.
- Foster DW. (2011). *Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine.* Edisi 14. New York: McGraw-Hill Companies.
- Gagliardino, J. J., Etchegoyen, G., Bourgeois, M., Fantuzzi, G., García, S., González, L., Spinedi, E. (2016). Prevención primaria de diabetes tipo 2 en Argentina: estudio piloto en la provincia de Buenos Aires. *Revista Argentina de Endocrinología Y Metabolismo*, 53(4), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.11.002>
- Gallwitz, B dan H.-U. Haerring. (2010). Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes—DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12: 1–11.
- Garber, A. et al. (2008). Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia—When do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice*, 14(7), 933–946.
- Gao Y-X, et al. (2017). The fasting serum triglyceride levels of elderly population with different progression stages of diabetes mellitus in China. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2017). doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.08.011.
- Gassasse, Z., Smith, D., Finer, S., & Gallo, V. (2017). Association between urbanisation and type 2 diabetes: an ecological study. *BMJ Global Health*, 2(4), e000473. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000473>.
- Geiss, L.S. et al., 2010. Diabetes Risk Reduction Behaviors Among U.S. Adults with Prediabetes. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4), 403–409.
- Gilmore, L. A., Klempel-Donchenko, M., & Redman, L. M. (2015). Pregnancy as a window to future health: Excessive gestational weight gain and obesity. *Seminars in Perinatology*, 39(4), 296–303. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.05.009>.
- Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, Chebotnikova TV, Melnichenko GA. Use of the NuvaRing hormone-releasing system in late reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 2008;24:99–104.

- Golbidi, S., & Laher, I. (2013). Potential mechanisms of exercise in gestational diabetes. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/285948>.
- Goodpaster, Bret H. and Paul M. Coen. (2014). Improved Mitochondrial Function Is Linked With Improved Insulin Sensitivity Through Reductions in FFA. *Diabetes*, 2014;63:2611–2612.
- González-David Navarro, Laura Sánchez-Íñigo, Juan Pastrana-Delgado, et al. (2016). Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Preventive Medicine*, 86;99–105.
- Grundy SM. (2012). Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal Am Coll Cardiol* 59: 635-643.
- Guerrero-Romero, Fernando, Luis E. Simental-Mendía, Manuel González-Ortiz, Esperanza Martínez-Abundis, et al. (2010). The Product of Triglycerides and Glucose, A Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(7):3347–3351.
- Haffner, Steven M. (2003). Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *The American Journal of Cardiology*, 92;4, 118-26.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinon J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. (2010). Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285:17271– 17276.
- Hamasaki, H. (2016). Daily physical activity and type 2 diabetes : A review, 7(12), 243–251. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i12.243>.
- Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F & Temelkova. (2003). Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 26: 868-874.
- Handelsman, Y., Bloomgarden, Z. T., Grunberger, G., Umpierrez, G., Zimmerman, R. S., Bailey, T. S., ... Zangeneh, F. (2015). AACE / ACE Guidelines American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines For Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015 AACE Task Force for Developing a Diabetes Compre, 21(April).

- Hanson, M. A., Gluckman, P. D., Ma, R. C. W., Matzen, P., & Biesma, R. G. (2012). Early life opportunities for prevention of diabetes in low and middle income countries. *BMC Public Health*, 12(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1025>.
- He, Chunyan, Cuilin Zhang, David J. Hunter, Susan E. Hankinson, Germaine M. Buck Louis, Mary L. Hediger, and Frank B. Hu. (2010). Age at Menarche and Risk of Type 2 Diabetes: Results From 2 Large Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiology*, 171:334–344.
- Im EO, Chee W, Lim HJ, Liu Y, Kim HK. (2008). Midlife women's attitudes toward physical activity. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008; 37: 203–213.
- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, Eighth Edition 2017. International Diabetes Federation, 2017.
- Iozzo P. Viewpoints on the way to the consensus session: where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2):S168–73.
- Islam, M. S., Hussain, M. A., Islam, S., Mahumud, R. A., Biswas, T., & Islam, S. M. S. (2017). Age at menarche and its socioeconomic determinants among female students in an urban area in Bangladesh. *Sexual and Reproductive Healthcare*, 12, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2017.03.008>.
- Iversen DS, Støy J, Kampmann U, et al. Parity and type 2 diabetes mellitus: a study of insulin resistance and β -cell function in women with multiple pregnancies. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4:e000237.
- Janghorbani, M., Almasi, S.Z., Amini, M. (2015). The product of triglycerides and glucose in comparison with fasting plasma glucose did not improve diabetes prediction. *Acta Diabetol*. 52 (4), 781-788.
- Johnson, N. J., Backlund, E., Sorlie, P. D., & Loveless, C. A. (2000). Marital status and mortality: The National Longitudinal Mortality Study. *Annals of Epidemiology*, 10(4), 224–238. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(99\)00052-6](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(99)00052-6).
- J.M Haus, T.P.J. Solomon, C.M. Marchetti, J.M. Edmison, F. Gonzalez, J.P. Kirwan. (2010). Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol Metab*, 95(1), 323–327.
- Kautzky-Willer, Alexandra, Majid Reza Kamyar, Dora Gerhat, et al. (2010). Sex-Specific Differences in Metabolic Control, Cardiovascular Risk, and Interventions in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Gender Medicine*, 7; 571-583.
- Kc, K., Shakya, S., & Zhang, H. (2015). Gestational diabetes mellitus and macrosomia: A literature review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66, 14–20. <https://doi.org/10.1159/000371628>.

- K. Farni, D. A. Shoham, G. Cao et al. (2014). Physical activity and prediabetes an unacknowledged mid-life crisis: Findings from NHANES 2003–2006. *Peer J*, vol. 2.
- Kelley DE, Goodpaster BH. (2001). Skeletal muscle triglyceride an aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care*, 24(5):933-941.
- Kementerian Kesehatan, RI. (2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013.
- Kementerian Kesehatan, RI. (2012). Petunjuk Teknis Pos Pembinaan Terpadu Penyakit Tidak Menular (Posbindu PTM). Jakarta.
- Kementerian Kesehatan, RI. (2017). Woman and Diabetes "*Our Right to a Healthy Future*" Disampaikan oleh Direktur Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit pada acara Press Briefing WDD 2017, 21 November 2017.
- Kendall, David M., Robert M. Cuddihy, Richard M. (2009). Bergenstal Clinical Application of Incretin-Based Therapy: Therapeutic Potential, Patient Selection and Clinical Use. *European Journal of Internal Medicine*, 20: S329-S339.
- K.F. Petersen and G. I. Shulman.(2006). Etiology of insulin resistance. *American Journal of Medicine*, 119: 5, supp. 10S–16S.
- Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. (2010). Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism* 59: 299-304.
- Kim HK, Kim CH, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Park JY, Park SW, Yun YD, Baek SJ, Mok Y et al. (2013). Impaired fasting glucose and risk of cardiovascular disease in Korean men and women. *Diabetes Care* 2013; 36: 328-335.
- Kim, Hong-Kyu, Chu-Hee Kim, Eun Hee Kim, Sung Jin Bae, Jaewon Choe, Joong-Yeol Park, et al. (2013). Impaired Fasting Glucose and Risk of Cardiovascular Disease in Korean Men and Women. *Diabetes Care* 36:328.
- Kjos, Siri L. Ruth K. Peters, Anny Xiang, Duncan Thomas, Ute Schaefer, Thomas A. Buchanan. (1998). Contraception and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Latina Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA*, 1998; 280: 6.
- Knowler, William C., Elizabeth Barrett-Connor, Sarah E. Fowler, Richard F. Hamman, et al. (2002). Reduction In The Incidence Of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention Or Metformin. *N Engl J Med*, 346(6): 393–403.
- Kramer, Brittney A. Jeremy Kintzel, Venkata Garikapaty. (2014). Association Between Contraceptive Use and Gestational Diabetes: Missouri Pregnancy

- Risk Assessment Monitoring System, 2007–2008. *Prev Chronic Dis*, 2014;11:140059.
- Krenzt, A.J and Wong N.D. (2007). *Metabolic Syndrome and Kardiovascular Disease.Epidemiology, Assesement and Management*. Taylor and Francis, New York . p 109 - 143.
- Kronenberg, HM, et al. (2008). *William Textbook of Endocrinology*. 11th Ed. SAunders Elsivier.
- Krssak, Martin & Michael Roden. (2004). The Role of Lipid Accumulation in Liver and Muscle for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus in Humans. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 5:127–134.
- Laakkonen EK, Kulmala J, Aukee P, Hakonen H, Kujala UM, Lowe DA, et al. (2017) Female reproductive factors are associated with objectively measured physical activity in middle- aged women. *PLoS ONE* 12(2): e0172054.
- Langer, O. (2018). Prevention of Obesity and Diabetes in Pregnancy: Is it an impossible dream? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.014>.
- Lee, Da Young, Eun Seo Lee, Ji Hyun Kim, Se Eun Park, Cheol-Young Park, et al. (2016). Predictive Value of Triglyceride Glucose Index for the Risk of Incident Diabetes: A 4-Year Retrospective Longitudinal Study. *Journal.Pone*, 0163465.
- Lee, Joyce M. (2006).Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab Disord*, 7:141–147.
- Lee, S.-H., Kwon, H.-S., Park, Y.-M., et al. (2014). Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE* 9 (2).
- Leng, J., Liu, G., Zhang, C., Xin, S., Chen, F., Li, B., ... Yang, X. (2016). Physical activity, sedentary behaviors and risk of gestational diabetes mellitus: A population-based cross-sectional study in Tianjin, China. *European Journal of Endocrinology*, 174(6).
- Lettner and M. Roden, “Ectopic fat and insulin resistance,” *Current Diabetes Reports*, 8; 185–191.
- Li, H., Shen, L., Song, L., Liu, B., Zheng, X., Xu, S., & Wang, Y. (2017). Early age at menarche and gestational diabetes mellitus risk: Results from the Healthy Baby Cohort study. *Diabetes and Metabolism*, 43(3), 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.01.002>
- Li, Peiyun., Zhilei Shan, Li Zhou1, Manling Xie, Wei Bao, Yan Zhang, Ying Rong, Wei Yang, and Liegang Liu. (2016). Parity and risk of type 2 diabetes: a

- systematic review and dose-response meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*; 2016: 175, R231–R245.
- 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.
- Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. (2012). Hypertension in postmeno- pausal women. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:254–260.
- Lin SX, Berlin I, Younge R, Jin Z, Sibley CT, Schreiner P, Szklo M, Bertoni AG. (2013). Does elevated plasma triglyceride level inde- pendentlly predict impaired fasting glucose? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2013;36:342–7.
- Liu, Simin and Qi Sun. (2017). Sex differences, endogenous sex-hormone hormones, sex- hormone binding globulin, and exogenous disruptors in diabetes and related metabolic outcomes. *Gender Medicine*, 7; 6.
- Mainous, Arch G. Rebecca J. Tanner, Christopher B. Scuderi, Maribeth Porter, and Peter J. Carek. (2016). Prediabetes Screening and Treatment in Diabetes Prevention: The Impact of Physician Attitudes . JABFM November–December 2016 Vol. 29 No. 6.
- Machado,Rogério Bonassi. Nilson Roberto de Melob, Hugo Maia Jr. c, Achilles Machado Cruza. Effect of a continuous regimen of contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone on lipid, carbohydrate and coagulation profiles. *Contraception* 81 (2010) 102–106.
- Makimura, Hideo, Takara L. Stanley Caroline Suresh, Ana Luisa De Sousa-Coelho, Walter R. Frontera, Stephanie Syu, Laurie R. Braun, Sara E. Looby, and Steven K. Grinspoon. (2015). Metabolic Effects of Long-Term Reduction in Free Fatty Acids With Acipimox in Obesity: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2016, 101(3):1123–1133.
- Malik, V.S.; Hu, F.B. (2015). Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence from Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015, 66, 1615–1624.
- Man, R. E. K., Charumathi, S., Gan, A. T. L., Fenwick, E. K., Tey, C. S., Chua, J., ... Lamoureux, E. L. (2017). Cumulative incidence and risk factors of prediabetes and type 2 diabetes in a Singaporean Malay cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 127, 163–171.
- Marshall, Cassondra., Sara Adams, Wendy Dyer, Julie Schmittiel. (2017). Opportunities to Reduce Diabetes Risk in Women of Reproductive Age: Assessment and Treatment of Prediabetes within a Large Integrated Delivery System. *Women's Health Issues* 27;6, 666–672.

- Mauvais-Jarvis F. (2017). Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiol Behav.* S0031-9384(17) 30262-7.
- Martinez, N. G., Niznik, C. M., & Yee, L. M. (2017). Optimizing postpartum care for the patient with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(3), 314–321.
- McLaughlin, Tracey., Fahim Abbasi, Karen Cheal, James Chu, Cindy Lamendola, Gerald Reaven. (2003). Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):802.
- McNeal, Catherine dan Wilson, Don P. (2008). Metabolic syndrome and dyslipidemia in youth. *Journal of Clinical Lipidology*, 2; 147–155.
- McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK, et al. (2010). Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:356–60.
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N & Manson JE. (2004). Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 291: 1978-1986.
- Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van HT, Szoke E, Mitrakou A & Gerich J. (2006). Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*, 29:1909-1914.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Piña IL, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*, 123:1243–1262.
- Mukherjee, Biswajit., Chowdhury M. Hossain, Laboni Mondal, Paramita Paul and Miltu K. Ghosh. (2013). Obesity and Insulin Resistance: An Abridged Molecular correlation. *Lipid Insights*, 6; 1–11.
- Muoio, D.M.T.R. Koves, J. An, C. Newgard. (2008). Metabolic Mechanisms of Muscle Insulin Resistance, in *Contemporary Endocrinology: Type 2 Diabetes Mellitus : An Evidence-Based Approach to Practical Management*, ed. by M.N. Feinglos, M.A. Bethel (Humana Press, Totowa, 2008), pp. 97–113
- Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. (2009). Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res*, 50 (Supplement):S74-9.
- Nanditha, A., Ma, R. C. W., Ramachandran, A., Snehalatha, C., Chan, J. C. N., Chia, K. S., Zimmet, P. Z. (2016). Diabetes in Asia and the pacific: Implications for the global epidemic. *Diabetes Care*, 39(3), 472–485. <https://doi.org/10.2337/dc15-1536>

- Newgard, C. B. (2012). Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 15(5), 606–614. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.024>.
- Nichols, G.A., Hillier, T.A., Brown, J.B. (2008). Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am. J. Med.* 121 (6), 519-524.
- Nishikawa, T Okamura, A Shima, Y Kawatsu, et al. (2016). Casual serum triglyceride as a predictor of premature type 2 diabetes mellitus: An 8-year cohort study of middle-aged Japanese workers. *Diabetol Int* (2016) 7:252–258.
- NICE. (2015). Diabetes in Pregnancy: Management from Preconception the Postnatal Period, Guidance and Guidelines.
- Nor NS, Mohd., Lee SJ, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. (2016). Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. *Pediatric Diabetes*, 17: 458–465.
- Nouhjah, S., Shahbazian, H., Shahbazian, N., Jahanfar, S., Jahanshahi, A., Cheraghian, B., Houshmandi, S. (2017). Early postpartum metabolic syndrome in women with or without gestational diabetes: Results from Life after Gestational Diabetes Ahvaz cohort study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.027>
- Ouyang, Peng, Xitong Guo, Yiting Shen, Naiji Lu, Chenghua Ma. ((2016)). A Simple Score Model to Assess Prediabetes Risk Status Based on the Medical Examination Data. *Can J Diabetes* 40; 419–423.
- Padmapriya, N., Bernard, J. Y., Liang, S., Loy, S. L., Cai, S., Zhe, I. S., ... Lee, Y. S. (2017). Associations of physical activity and sedentary behavior during pregnancy with gestational diabetes mellitus among Asian women in Singapore. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1537-8>.
- Pallardo LF, Herranz L, Martin-Vaquero P, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Jañez M. (2003). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in women with prior gestational diabetes are associated with a different cardiovascular profile. *Diabetes Care*, 26:2318–2322.
- Pallardo L.F, Cano A, Cristobal I, Blanco M.A, Lozano M and Lete I . (2012). Hormonal contraception and Diabetes. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*, 2012:5 53–63.

- Parhofer, Klaus G. (2015). Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J*, 2015;39:353-362.
- Patiño, V.M., B. Díaz-Toledo, and P.G. del Barrio. 2008. Anticoncepción en la Mujer con Diabetes. *Avances en Diabetología*, 24: 205–9.
- PERKENI, 2015. *Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015*.
- Perreault L, Pan Q, Mather KJ, et al. (2012). Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 379:2243–51.
- Leigh Perreault, Kristine Færch. Approaching Pre-diabetes. (2014). *Journal of Diabetes and Its Complications* 28 (2014) 226–233.
- Porte D Jr, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. (1998). Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia*, 41:863-881.
- Porth CM. (2006). *Diabetes Melitus And The Metabolic Syndrome*. In Essential Pathophysiology Concept Of Altered Health States. 2nd Edition. Lippincott William & Wilkins. Philadelphia, P699-721.
- Power, M. L., & Schulkin, J. (2017). Obstetrician/Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Weight Gain During Pregnancy. *Journal of Women's Health*, 26(11), jwh.2016.6236. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6236>.
- Rah, J. H., Shamim, A. A., Arju, U. T., Labrique, A. B., Rashid, M., & Christian, P. (2009). Age of onset, nutritional determinants, and seasonal variations in menarche in rural bangladesh. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 27(6), 802–807. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v27i6.4332>.
- Regensteiner, Judith G. Sherita Golden, et al. (2015). Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 132: 2424-2447.
- Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. (2010). The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11(9):633-47.
- Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA & Catov JM. (2014). Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiologic Reviews* 2014 36 57–70.

- Richardson DK, Kashyap S, Bajaj M, Cusi K, Mandarino SJ, Finlayson J, et al. (2005) Lipid infusion decreases the expression of nuclear encoded mitochondrial genes and increases the expression of extracellular matrix genes in human skeletal muscle. *J Biol Chem*. 2005; 280(11):10290–7.
- Riddy DM, Delerive P, Summers RJ, Sexton PM, Langmead CJ. (2018). G Protein-Coupled Receptors Targeting Insulin Resistance, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacol Rev*. 2018 Jan;70(1):39-67. doi: 10.1124/pr.117.014373.
- Rivero K, Portal VL, Vieira M, Behle I. (2008). Prevalence of the impaired glucose metabolism and its association with risk factors for coronary artery disease in women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 79:433–437. doi: 10.1016/j.diabres.2007.10.015.
- Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, Chen PL, Pierre-Louis B, Prilepskaya V, et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial.(2005). *Obstetrics and Gynecology*, 2005;105:811–5
- Rosella, Laura C. Michael Lebenbaum, Tiffany Fitzpatrick, Aleksandra Zuk, and Gillian L. Booth. (2015). Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Canada (2007–2011) According to Fasting Plasma Glucose and HbA1c Screening Criteria. *Diabetes Care*, 38:1299–1305
- Samuel Varman T. dan Gerald I. Shulman. (2012). Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*, 148;2.
- Salazar, Juan., Valmore Bermúdez, María Calvo, Luis Olivar, Eliana Luzardo, Carla Navarro, et al. (2017). Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population [version 1; referees: 1 approved]. *F1000Research* 2017, 6:1337.
- Saukkonen, Tuula. (2012). *Prediabetes And Associated Cardiovascular Risk Factors A Prospective Cohort Study Among Middle-Aged And Elderly Finns*. Academic dissertation to be presented with the assent of the Doctoral Training Committee of Health and Bio- sciences of the University of Oulu.
- S. Seino, T. Shibasaki, K. Minami. (2011). Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J. Clin. Invest.* 121(6), 2118–2125.
- Savage, David B. Kitt F. Petersen, Gerald I. Shulman. (2005). Mechanisms of Insulin Resistance in Humans and Possible Links With Inflammation. *Hypertension*, 828-833.

- Scheuer, Stine H. Kristine Færch, Annelotte Philipsen, Marit E. Jørgensen, Nanna B. Johansen, et al. (2015). Abdominal Fat Distribution and Cardiovascular Risk in Men and Women With Different Levels of Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(9):3340–3347.
- Schoenaker, Danielle A. J. M. and Gita D. Mishra. (2016). Association Between Age at Menarche and Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Epidemiol*, 185(7):554–561
- Schwartz MW. (2001). Progress in the search for neuronal mechanisms coupling type 2 diabetes to obesity. *J Clin Invest* 108:963-964.
- Shoelson SE, Lee J, dan Goldfine AB. (2006). Inflammation and insulin resistance, *J Clin Invest*, 116:1793–1801.
- Simental-Mendí'ia LE, Rodr'iguez-Mora'n M, Guerrero-Romero F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*, 6: 299-304.
- Sinaiko, Alan R. Julia Steinberger, Antoinette Moran, Ching-Ping Hong, Ronald J. Prineas, David R. Jacobs, Jr. Influence of Insulin Resistance and Body Mass Index at Age 13 on Systolic Blood Pressure, Triglycerides, and High-Density Lipoprotein Cholesterol at Age 19. *Hypertension*. 2006;48:730-736
- Sitruk-Ware, R., and A. Nath. 2013. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27: 13–24.
- Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, Smit JW, Meinders AE, Jazet IM. (2012). Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*, 983.
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27:2676–81.
- Song, Xiaomin, Miaoyan Qiu, Xuan'e Zhang, Haiyan Wang, Wenxin Tongl Liping Ju, Lei Gu, Siming Sun, Hongli Zhang, Weiqing Wang, Jingyan Tia. (2016). Gender-related affecting factors of prediabetes on its 10-year outcome. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4:e000169.
- Soewondo, P., & Pramono, L. A. (2011). Prevalence, characteristics, and predictors of pre-diabetes in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*, 20(4), 283–294. <https://doi.org/10.13181/mji.v20i4.465>
- Sudaryanto Agus. (2014). Hubungan Antara Pola Makan, Genetik Dan Kebiasaan Olahraga Terhadap Kejadian Diabetes Melitus Tipe II DI Wilayah Kerja

- Puskesmas Nusukan, Banjarsari. *Universitas Muhammadiyah Surakarta*, 19–24. <https://doi.org/10.13140/2.1.3702.9448>.
- Sunny, N. E., Kalavalapalli, S., Bril, F., Garrett, T. J., Nautiyal, M., Mathew, J. T., ... Cusi, K. (2015). Cross-talk between branched-chain amino acids and hepatic mitochondria is compromised in nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 309(4), E311-9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00161.2015>.
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ & Kivimaki M. (2012). Prediabetes: a high- risk state for diabetes development. *Lancet*, 379: 2279-2290.
- Tariq H, Gaduputi V, Peralta R, Abbas N, Nayudu SK, Thet P, et al. (2016). Serum triglyceride level: A predictor of complications and outcomes in acute pancreatitis? *Can J Gastroenterol Hepatol*, 6:8198047.
- Tian Y, Shen L, Wu J, Chen W, Yuan J, Yang H, Wang Y, Liang Y & Wu T. (2014). Parity and the risk of diabetes mellitus among Chinese women: a cross-sectional evidence from the Tongji-Dongfeng cohort study. *PLoS ONE* 2014 9 e104810.
- Tuomilehto, Jaakko, Jaana Lindström, Johan G. Eriksson, Timo T. Valle, Helena Hämäläinen, Pirjo Ilanne-Parikka, et al. (2001). Prevention Of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes In Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*, 344; 1.
- Tuso, P., 2014. Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease. *The Permanente journal*, 18(3), hal.88–93.
- Twisk, Jos WR. (2004). *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology*. Cambridge University Press.
- Yudkin, J. S. (2016). "Prediabetes": Are there problems with this label? Yes, the label creates further problems! *Diabetes Care*, 39, 1468-1471.
- Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. (1992). Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 89(3):782-8.
- Vaccaro, O., Riccardi, G. (2005). Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 28 (7), 1786-1788.
- Valdez, Rodolfo. (2009). Detecting Undiagnosed Type 2 Diabetes: Family History as a Risk Factor and Screening Tool. *Journal of Diabetes Science and Technology SYMPOSIUM*, 2009: 3; 4.

- Van Raalte, D.H.; van der Zijl, N.J.; Diamant, M. (2010). Pancreatic steatosis in humans: Cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2010, 13, 478–485.
- Vasques, A. C. J., Novaes, F. S., de Oliveira, M. da S., Matos Souza, J. R., Yamanaka, A., Pareja, J. C., ... Geloneze, B. (2011). TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(3), 8–10. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.05.030>.
- Vince, K., Poljičanin, T., Brkić, M., Rodin, U., & Matijević, R. (2018). Prevalence of diabetes five years after having gestational diabetes during pregnancy - Croatian national study. *Primary Care Diabetes*, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.02.003>.
- Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. (2013). Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 3: CD003990.
- Wagner, Robert., Barbara Thorand., Martin A. Osterhoff., Gabriele Müller., Anja Böhm., Christa Meisinger., Bernd Kowall., Wolfgang Rathmann, et al. (2013). Family history of diabetes is associated with higher risk for prediabetes: a multicentre analysis from the German Center for Diabetes Research. *Diabetologia* (2013) 56:2176–2180.
- Wang, Jia., Yili Wu, Feng Ning, Chaoying Zhang, and Dongfeng Zhang. (2017). The Association between Leisure-Time Physical Activity and Risk of Undetected Prediabetes. *Hindawi Journal of Diabetes Research*, Volume 2017.
- Watt, G. P., Fisher-Hoch, S. P., Rahbar, M. H., McCormick, J. B., Lee, M., Choh, A. C., ... Thanikachalam, M. (2018). Mexican American and South Asian population-based cohorts reveal high prevalence of type 2 diabetes and crucial differences in metabolic phenotypes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 6(1), e000436. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000436>.
- Wiklund, P. K., Pekkala, S., Autio, R., Munukka, E., Xu, L., Saltevo, J., ... Cheng, S. (2014). Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 40. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-40>.
- Wiklund, P., Zhang, X., Pekkala, S., Autio, R., Kong, L., Yang, Y., ... Cheng, S. (2016). Insulin resistance is associated with altered amino acid metabolism and adipose tissue dysfunction in normoglycemic women. *Scientific Reports*, 6(March), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep24540>.
- Wilcox, Gisela. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005: Vol 26.

- World Health Organization. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Geneva, Switzerland, World Health Organization.
- Xiao, F., Huang, Z., Li, H., Yu, J., Wang, C., Chen, S., ... Guo, F. (2011). Leucine deprivation increases hepatic insulin sensitivity via GCN2/mTOR/S6K1 and AMPK pathways. *Diabetes*, 60(3), 746–756. <https://doi.org/10.2337/db10-1246>.
- Xu, Min, Qibin Qi, Jun Liang, George A. Bray, Frank B. Hu, Frank M. Sacks, and L. Q. (2015). Genetic Determinant for Amino Acid Metabolites and Changes in Body Weight and Insulin Resistance in Response to Weight-loss Diets: the POUNDS LOST Trial. *Circulation*. 2013 March 26; 127(12).
- Yang, L., Li, L., Peters, S. A. E., Clarke, R., Guo, Y., Chen, Y., ... Chen, Z. (2017). Age at menarche and incidence of diabetes: a prospective study of 300,000 women in China. *American Journal of Epidemiology*, 187(2), 190–198. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx219>
- Yokota, T. Miyakoshi Y. Sato, Y. Nakasone, K. Yamashita, T. Imai, K. Hirabayashi, H. Koike, K. Yamauchi, T. Aizawa. (2017). Predictive models for conversion of prediabetes to diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 31, 1266–1271.
- Yoon, M.-S. (2016). The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*, 8(7), 405. <https://doi.org/10.3390/nu8070405>.
- Younghoon Go, Ji Yun Jeong, Nam Ho Jeoung, Jae-Han Jeon, Bo-Yoon Park, Hyeon-Ji Kang, Chae-Myeong Ha, Young-Keun Choi, et al. (2016). Inhibition of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 2 Protects Against Hepatic Steatosis Through Modulation of Tricarboxylic Acid Cycle Anaplerosis and Ketogenesis. *Diabetes*, 2016; 65:2876–2887.
- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R et al. (2008). Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638–45.
- Zhang, Ming., Bingyuan Wang, Yu Liu, Xizhuo Sun, Xiping Luo, Chongjian Wang, Linlin Li, Lu Zhang, et al. (2017). Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*, 16; 30.
- Zheng, S., Shi, S., Ren, X., Han, T., Li, Y., Chen, Y., ... Hu, Y. (2016). Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: Cross-sectional and

prospective cohort study. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1186/s12967-016-1020-8>.

Zheng, Y., Li, Y., Qi, Q., Hruby, A., Manson, J. E., Willett, W. C., Qi, L. (2016). Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *International Journal of Epidemiology*, 45(5), 1482–1492.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyw143>.

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

maddy.ucsf.edu

Internet Source

2%

2

propertibazar.com

Internet Source

2%

3

Submitted to University of Texas Health
Science Center

Student Paper

2

4

www.dovepress.com

Internet Source

2%

5

Submitted to University of Birmingham

Student Paper

1%

6

www.bvs-sp.fsp.usp.br

Internet Source

1%

7

Submitted to University of Newcastle

Student Paper

1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On