

HUBUNGAN KADAR INSULIN PUASA DENGAN KADAR GULA DARAH PUASA DAN KENDALI HbA1c PADA KELOMPOK LANSIA

Shirly Gunawan^{1*}, Robert Kosasih², Alexander Halim Santoso³, Dean Ascha Wijaya⁴, Joshua Kurniawan⁵, William Gilbert Satyanagara⁶

^{1,2}Departemen Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

³Departemen Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

⁴⁻⁶Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

Email Korespondensi: shirlyg@fk.untar.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Diabetes melitus merupakan penyebab utama morbiditas global, dengan prevalensi yang terus meningkat, terutama pada populasi lansia. Pengukuran gula darah puasa (GDP) dan HbA1c sering digunakan untuk mengevaluasi kontrol glikemik, namun memiliki keterbatasan dalam mencerminkan dinamika sekresi dan sensitivitas insulin. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar insulin puasa dengan GDP dan HbA1c terutama pada populasi lansia. **Metode:** Desain studi penelitian ini adalah potong lintang pada 41 lansia di Panti Santa Anna pada November 2023. Analisis statistik menggunakan uji Spearman. **Hasil:** Analisa korelasi Spearman-rho antara kadar insulin puasa dengan kadar gula darah puasa menunjukkan tidak adanya hubungan bermakna antara kadar insulin puasa dengan kadar gula darah puasa, namun penelusuran secara klinis menunjukkan korelasi positif lemah ($p: 0,329$, $r: 0.156$). Kadar insulin puasa terhadap kadar HbA1c juga menunjukkan tidak adanya hubungan bermakna, namun secara klinis berkorelasi positif lemah ($p: 0,256$, $r: 0,182$). **Kesimpulan:** Penelitian ini ingin melihat korelasi positif secara klinis antara kadar insulin puasa dan parameter metabolik diabetes, yang dapat tersamarkan oleh mekanisme kompensasi resistensi insulin serta proses inflamasi dan gangguan metabolik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami hubungan sebab-akibat antara kedua parameter tersebut dengan kadar insulin puasa secara mendalam sehingga dapat mengoptimalkan target pengobatan dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Kata kunci: Gula darah puasa; HbA1c; Insulin puasa; Lanjut Usia

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a significant cause of global morbidity, with increasing prevalence, especially in the elderly. Fasting blood sugar (FBS) and HbA1c measurements are often used to evaluate glycemic control but have limitations in reflecting the dynamics of insulin secretion and sensitivity. **Purpose:** This study analyzes the relationship between fasting insulin levels with FBS and HbA1c, especially in the elderly. **Methods:** The design of this study was a cross-sectional study of 41 elderly at Panti Santa Anna in November 2023. Statistical analysis was performed using the Spearman test. **Results:** Spearman-rho correlation analysis between fasting insulin levels and fasting blood sugar levels showed no significant relationship between fasting insulin levels and fasting blood sugar levels, but clinical observation revealed a weak positive correlation ($p: 0.329$, $r: 0.156$). Fasting insulin levels to HbA1c levels also showed no significant relationship, but clinically, there was a weak positive correlation ($p: 0.256$, $r: 0.182$). **Conclusion:** This study highlights a clinically significant positive correlation between fasting insulin levels and metabolic parameters of diabetes, which compensatory mechanisms of insulin resistance, inflammatory processes, and metabolic disorders may mask. Further studies are needed to understand the causal relationship between these two parameters and fasting insulin levels to optimize treatment and prevent further complications.

Keywords: Elderly; Fasting insulin; Fasting blood glucose; HbA1c

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab utama morbiditas di seluruh dunia dan berdampak secara signifikan terhadap dunia kesehatan. Data tahun 2019 menunjukkan sekitar 9,3% populasi dunia mengalami diabetes dan angka ini diperkirakan terus meningkat hingga 10,9% pada tahun 2045. (Saeedi et al., 2019) Sebuah analisis sistematis pada tahun 2019 menunjukkan bahwa 110,1 juta (95% CI, 101,2-119,4) lansia mengalami diabetes melitus dengan prevalensi global sebesar 23.7%. (Jiang et al., 2024) Di Indonesia sendiri, penderita terbanyak penyakit diabetes melitus adalah populasi pralansia (55-64 tahun) dan lansia (65-77 tahun). (Milita et al., 2021)

Tingginya prevalensi penyakit diabetes melitus terutama pada lansia menekankan pentingnya deteksi dini penyakit tersebut untuk mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut. Salah satu parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kadar glukosa darah secara sederhana dengan biaya yang relatif murah adalah pengujian gula darah puasa (GDP). Namun, hasil pengujian GDP sangat bervariasi karena dipengaruhi banyak faktor seperti jumlah makanan terakhir yang dikonsumsi, kebiasaan merokok, dan obesitas. (King, 2015; Ridwanto et al., 2020) Dengan demikian, GDP merupakan sebuah metode diagnostik yang dapat memberikan gambaran awal mengenai metabolisme glukosa dengan sensitivitas yang cukup baik, terutama jika dikombinasikan dengan parameter lainnya.

Sebagai alternatif untuk mengatasi tingkat variabilitas dari GDP dalam mengevaluasi kadar glukosa adalah pemeriksaan HbA1c. Parameter ini merupakan parameter utama yang digunakan oleh berbagai panduan internasional untuk mengevaluasi pengendalian gula darah jangka panjang pada individu yang menderita diabetes melitus. Parameter ini relatif lebih stabil karena merupakan gambaran dari hemoglobin terglikasi yang dapat dievaluasi setiap 3 bulan dan tidak dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti makanan ataupun gaya hidup, walaupun tidak secara langsung mencerminkan dinamika sekresi dan sensitivitas insulin. (Kurniawan, 2024) Oleh karena itu, untuk memperoleh gambaran lengkap mengenai resistensi insulin, dibutuhkan evaluasi terhadap kadar insulin puasa.

Pemeriksaan kadar insulin puasa memiliki peran penting dalam memahami regulasi metabolisme glukosa pada penderita diabetes melitus. Pemeriksaan ini mengindikasikan keseimbangan antara kebutuhan tubuh dan sekresi insulin, juga dapat menilai sensitivitas serta mendeteksi adanya resistensi insulin yang sering ditemukan pada penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Selain itu, konsentrasi insulin puasa juga berkorelasi dengan berbagai masalah metabolik lainnya seperti obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan sindrom metabolik, terutama pada populasi lansia. (Lieb et al., 2022; Ramesh et al., 2022)

Belum banyak penelitian yang membahas mengenai hubungan antara kadar insulin puasa dengan gula darah puasa dan HbA1c, terutama pada populasi lansia di Indonesia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar insulin puasa dengan kadar gula darah puasa dan kendali HbA1c pada populasi lansia. Dengan memahami korelasi tersebut, maka dapat disusun strategi pengobatan yang lebih tepat serta personalisasi terapi pada lansia guna mengoptimalkan kontrol glikemik dan mencegah progresivitas komplikasi metabolik lainnya.

METODOLOGI PENELITIAN

Desain dan Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang menggunakan desain potong lintang (*cross-sectional*). Populasi penelitian ini adalah seluruh kelompok lanjut usia dengan minimal usia 60 tahun di Panti Lanjut Usia Santa Anna pada periode Oktober – November 2023. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *total sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah kelompok lanjut usia lebih dari 60 tahun dan bersedia menjadi responden dalam penelitian. Penolakan keikutsertaan dalam penelitian, penolakan untuk menandatangani *inform consent*, serta kelompok lanjut usia dengan gangguan jiwa mayor seperti psikosis, skizofrenia, depresi mayor, dan lainnya merupakan kriteria eksklusi penelitian ini.

Prosedur dan Variabel Penelitian

Prosedur penelitian diawali dengan penyusunan proposal penelitian, dilanjutkan dengan pengajuan etik penelitian, pengurusan kerjasama dengan Panti Lansia Santa Anna, serta koordinasi dengan tim dokter dan tim laboratorium. Variabel penelitian meliputi kadar HbA1c (%), kadar gula darah puasa (mg/dL), dan kadar insulin puasa (uIU/mL) pada kelompok lanjut usia. Ketiga parameter ini diperiksa melalui pengambilan darah vena sebanyak 3 ml yang dilakukan sesuai protokol standar punksi vena (*phlebotomy*).

Teknik pengukuran HbA1c (%) menggunakan prinsip *immunoassay* sesuai dengan standar baku pelaksanaan pemeriksaan laboratorium. Hasil ukur pemeriksaan kadar HbA1c menggunakan satuan persen (%). Klasifikasi hasil pengukuran kadar HbA1c berupa 1) kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ dianggap diabetes melitus tipe 2 (DMT2); 2) kadar HbA1c dalam rentang 5,7 – 6,4% dianggap pre-diabetes mellitus (pre-DM); 3) kadar HbA1c $< 5,7\%$ dianggap normal.

Teknik pengukuran gula darah puasa (GDP) menggunakan teknik Trinder atau GOD-PAP (Glukosa Oksidase – Para Aminofenazon) dengan ketentuan prosedur sesuai dengan

instruksi baku *vendor*. Hasil pemeriksaan gula darah puasa menggunakan satuan mg/dL. Hasil klasifikasi pengukuran GDP berupa 1) kadar GDP ≥ 126 mg/dL dianggap DMT2; 2) kadar GDP dalam rentang 100 – 125 mg/dL dianggap pre-DM; 3) kadar GDP < 100 mg/dL dianggap normal.

Pengukuran insulin puasa menggunakan serum darah yang telah diseparasi menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Hasil reaksi tersebut akan menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur dalam absorbansi spektrofotometer. Hasil ukur pemeriksaan kadar insulin puasa menggunakan satuan mikro intraunit mililiter (uIU/mL). Hasil klasifikasi pengukuran kadar insulin puasa berupa 1) kadar insulin puasa dianggap tinggi jika kadar insulin > 35 uIU/mL; 2) kadar insulin puasa dianggap normal jika kadar insulin ≤ 35 uIU/mL

Analisis Statistik

Analisa statistik meliputi beberapa tahap yaitu penyajian secara deskriptif berupa data proporsi (%) untuk data yang bersifat kualitatif dan data sebaran terpusat untuk data yang bersifat kuantitatif. Analisa korelasi Spearman untuk data yang bersifat numerik-numerik. Nilai signifikansi yang diharapkan sebesar 5% dengan kekuatan penelitian sebesar 80%.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mengikutsertakan 41 responden yang memenuhi kriteria inklusi dengan rerata usia adalah 77,95 (9,38) tahun dan didominasi oleh jenis kelamin perempuan sebanyak 27 (65,9%) responden. Hasil karakteristik dasar responden penelitian tersaji dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Karakteristik Dasar Responden Penelitian (N = 41)

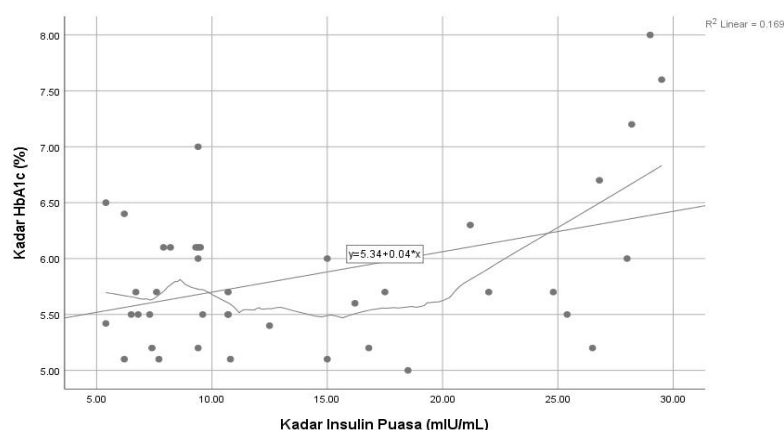
Parameter	N (%)	Mean (SD)	Med (Min-Max)
Usia		77,95 (9,38)	78 (61 – 99)
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	14 (34,1%)		
• Perempuan	27 (65,9%)		
Kadar HbA1c		5,84 (0,69)	5,7 (5 – 8)
• Diabetes mellitus (HbA1c $\geq 6,5\%$)	6 (14,6%)		
• Pre-diabetes (HbA1c 5,7 – 6,4%)	16 (39,0%)		
• Normal (HbA1c $< 5,7\%$)	19 (46,3%)		
Kadar Gula Darah Puasa		95,29 (30,76)	89 (72 – 270)
• Diabetes mellitus (GDP ≥ 126 mg/dL)	1 (2,4%)		
• Pre-diabetes (GDP 100 - 125 mg/dL)	10 (24,4%)		
• Normal (GDP < 100 mg/dL)	30 (73,2%)		
Kadar Insulin Puasa		13,93 (7,83)	10,7 (5,4 – 29,5)
• Tinggi (IP > 35 uIU/mL)	-		
• Normal (IP ≤ 35 uIU/mL)	41 (100%)		

Analisa korelasi Spearman-rho antara kadar insulin puasa dengan kadar gula darah puasa dalam serum darah kelompok lanjut usia menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar insulin puasa dengan kadar gula darah puasa (p : 0,329). Namun, pada studi ini didapatkan korelasi positif yang menunjukkan dimana semakin tinggi kadar insulin puasa maka semakin tinggi kadar GDP, walaupun masuk dalam kategori korelasi sangat lemah (r : 0,156) (Tabel 2; Gambar 1). Hasil analisa kadar insulin puasa terhadap kadar HbA1c menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar insulin puasa dengan kadar HbA1c (p : 0,256). Nilai korelasi positif (r : 0,182) menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar insulin puasa maka akan semakin tinggi pula kadar HbA1c walaupun dalam kategori korelasi sangat lemah (Tabel 2; Gambar 2).

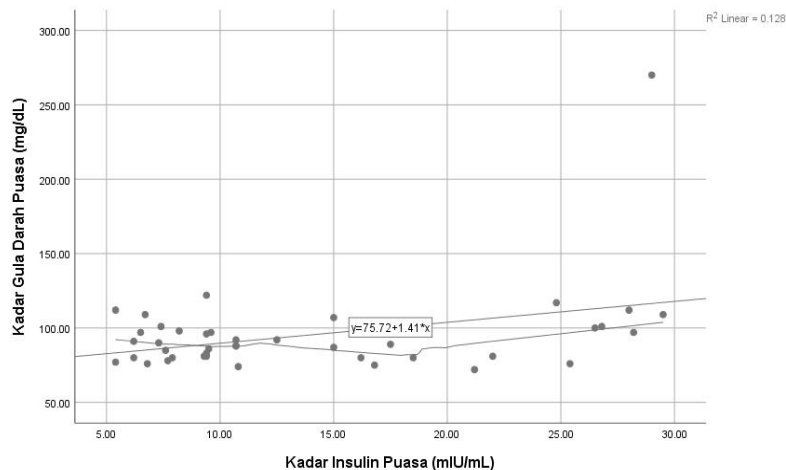
Tabel 2. Korelasi Antara Kadar Insulin Puasa, Kadar Gula Darah Puasa, dan Kadar HbA1c pada Kelompok Lanjut Usia di Panti Santa Anna (N = 41)

	Parameter		Kadar insulin puasa (mIU/mL)	Kadar GDP (mg/dL)	Kadar HbA1c (%)
Spearman's rho	Kadar insulin puasa (mIU/mL)	Correlation	1.000	.156	.182
		Coefficient			
		Sig. (2-tailed)	.	.329	.256
		N	41	41	41
	Kadar GDP (mg/dL)	Correlation	.156	1.000	.407**
		Coefficient			
		Sig. (2-tailed)	.329	.	.008
		N	41	41	41
	Kadar HbA1c (%)	Correlation	.182	.407**	1.000
		Coefficient			
		Sig. (2-tailed)	.256	.008	.
		N	41	41	41

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Gambar 1. Scatter Plot berupa Korelasi antara Insulin Puasa dengan GDP pada Kelompok Lanjut Usia di Panti Santa Anna



Gambar 2. *Scatter Plot* berupa Korelasi antara Kadar Insulin Puasa dengan HbA1c pada Kelompok Lanjut Usia di Panti Santa Anna

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan 6 responden (14,6%) terdiagnosis DMT2 dan 16 responden (39,0%) terdiagnosis pre-DM melalui pemeriksaan HbA1c. Sementara itu satu responden (2,4%) terdiagnosis DMT2 dan 10 responden (24,4%) terdiagnosis pre-DM melalui pemeriksaan GDP. Seluruh responden memiliki kadar insulin yang normal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar insulin puasa baik dengan kadar GDP maupun dengan HbA1c. Korelasi yang tidak signifikan antara parameter GDP dan HbA1c, dengan kadar insulin puasa dapat dijelaskan kaitannya dengan kondisi resistensi insulin. Pada tahap awal resistensi insulin, kadar gula darah yang tinggi dalam darah masih dapat dikompensasi dengan diproduksinya insulin oleh sel- β pankreas. Seiring dengan memburuknya kondisi tersebut, salah satu penyebab paling sering dari resistensi insulin pada tingkat seluler adalah terjadi penurunan sensitivitas reseptor insulin yang diakibatkan karena terhambatnya jalur pensinyalan insulin oleh substrat reseptor insulin (IRS). (Zhao et al., 2023) Hasil studi menunjukkan IRS tipe 1 berperan dalam regulasi reseptor insulin di otot rangka. Sedangkan IRS tipe 2 berperan dalam regulasi kerja insulin hati serta perkembangan dan kelangsungan hidup sel- β pankreas. (Eckstein et al., 2017)

Mekanisme penghambatan jalur sinyal inflamasi melibatkan beberapa faktor inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β yang secara langsung berdampak pada sensitivitas insulin. Dampak jangka panjang kondisi tersebut menyebabkan produksi insulin tidak dapat lagi mengimbangi kebutuhannya sehingga menurunkan efektivitas insulin. Akibatnya meskipun konsentrasi insulin dalam darah normal, kadar glukosa dalam darah cenderung terus dalam konsentrasi yang tinggi, terutama pada lansia yang sudah mengalami penurunan kapabilitas

metabolisme. Kondisi ini tidak hanya berpengaruh pada pengendalian glukosa darah, namun juga berperan dalam berbagai komplikasi metabolik lainnya seperti dislipidemia dan hipertensi. (Ikegami et al., 2022; Janssen, 2021; Xing & Chen, 2022)

Ketidakseimbangan regulasi dan metabolisme tubuh akibat resistensi insulin ini menyebabkan gangguan sintesis glikogen dan katabolisme protein pada otot skeletal. Selain itu kondisi ini juga menghambat aktivitas lipoprotein lipase di adiposit sehingga meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA) dan sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF α , dan leptin. (Ormazabal et al., 2018) Selain berdampak pada resistensi insulin itu sendiri, inflamasi ini juga memengaruhi regulasi lipid dalam tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Jaitin *et al.* pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa defisiensi makrofag Trem2, yaitu makrofag yang ditemukan pada jaringan adiposa, menyebabkan eksaserbasi hipertrofi jaringan adiposit sehingga memperbanyak jumlah lemak yang disimpan dalam tubuh dan menyebabkan intoleransi glukosa berlebihan. (Jaitin et al., 2019) Dengan demikian, hal ini berpengaruh terhadap perburukan kondisi resistensi insulin. (Wu & Ballantyne, 2020)

Beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa resistensi insulin juga memengaruhi metabolisme lipid. Resistensi insulin berdampak signifikan dalam meningkatkan sintesis trigliserida VLDL di hati yang juga menyebabkan peningkatan produksi apo-B 100 di hati. Kedua hal ini selanjutnya akan menurunkan konsentrasi HDL-C dan menyebabkan hipertrigliseridemia. (Bjornstad & Eckel, 2018; Kerr et al., 2023) Kondisi tersebut menunjukkan peran resistensi insulin terhadap kelainan metabolik.

Korelasi antara kadar insulin dengan parameter metabolik diabetes lainnya juga berhubungan dengan komorbid lain seperti hipertensi dan sindrom metabolik termasuk diabetes. Wang *et al.*, dalam meta-analisisnya menemukan peningkatan konsentrasi insulin, yang mencerminkan resistensi insulin, berhubungan secara independen dengan risiko insidensi hipertensi pada populasi umum yang berdampak pada kejadian diabetes. (Wang et al., 2017) Studi prospektif kohort yang dilakukan oleh Park *et al.*, di Korea juga menemukan korelasi yang serupa. (Park et al., 2014) Sindrom metabolik juga memiliki karakteristik resistensi insulin yang dicerminkan dengan adanya kondisi hiperinsulinemia. (Nolan & Prentki, 2019) Studi-studi yang ada menunjukkan bahwa berbagai faktor dapat memengaruhi kadar insulin dan parameter metabolik lainnya yang berdampak terhadap gangguan metabolik.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Pertama, penelitian ini merupakan penelitian potong lintang sehingga tidak dapat menentukan hubungan sebab-akibat antara kadar insulin terhadap GDP dan HbA1c. Kedua, jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 41 responden dengan karakteristik yang dapat bervariasi dengan populasi umum. Ketiga, beberapa faktor-faktor perancu yang dapat memengaruhi penelitian ini

seperti suplementasi zink yang dapat memengaruhi serum insulin dan GDP. (Y. Younis et al., 2022) Peningkatan berat badan seperti obesitas dan penyakit ginekologi seperti sindrom polistik ovarium juga meningkatkan serum insulin dan kadar GDP. (Bannigida et al., 2020; Pennings et al., 2018)

SIMPULAN

Penelitian ini menganalisa kompleksitas hubungan antara kadar insulin puasa, parameter metabolik diabetes, dan faktor-faktor yang memengaruhi regulasi glukosa terutama pada populasi lansia. Korelasi positif secara klinis menunjukkan bahwa mekanisme kompensasi awal resistensi insulin dapat menyamarkan korelasi secara langsung, sementara faktor inflamasi dan gangguan metabolik berkontribusi terhadap perburukan kondisi jangka panjang. Selain itu, faktor eksternal seperti kondisi klinis dan metabolik juga berperan dalam dinamika kadar insulin. Dengan keterbatasan dalam penelitian ini, menekankan pentingnya penelitian lebih lanjut untuk memahami hubungan sebab-akibat secara lebih mendalam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada Panti Santa Anna yang telah bersedia bekerja sama sebagai lokasi pengambilan data juga kepada para lansia yang telah bersedia menjadi responden dalam penelitian ini. Penulis juga berterima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara yang telah mendukung berjalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bannigida, D. M., Nayak, B. S., & Vijayaraghavan, R. (2020). Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(2), 183–186. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1499120>
2. Bjornstad, P., & Eckel, R. H. (2018). Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 18, Issue 12). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1101-6>
3. Eckstein, S. S., Weigert, C., & Lehmann, R. (2017). Divergent Roles of IRS (Insulin Receptor Substrate) 1 and 2 in Liver and Skeletal Muscle. *Current Medicinal Chemistry*, 24(17). <https://doi.org/10.2174/0929867324666170426142826>
4. Ikegami, H., Hiromine, Y., & Noso, S. (2022). Insulin-dependent diabetes mellitus in older adults: Current status and future prospects. *Geriatrics & Gerontology International*, 22(8), 549–553. <https://doi.org/10.1111/ggi.14414>
5. Jaitin, D. A., Adlung, L., Thaïss, C. A., Weiner, A., Li, B., Descamps, H., Lundgren, P., Bleriot, C., Liu, Z., Deczkowska, A., Keren-Shaul, H., David, E., Zmora, N., Eldar, S. M., Lubezky, N., Shibolet, O., Hill, D. A., Lazar, M. A., Colonna, M., ... Amit, I. (2019). Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell*, 178(3), 686–698.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.054>
6. Janssen, J. A. M. J. L. (2021). Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*,

- 22(15), 7797.
<https://doi.org/10.3390/ijms22157797>
7. Jiang, S., Yu, T., Di, D., Wang, Y., & Li, W. (2024). Worldwide burden and trends of diabetes among people aged 70 years and older, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(3).
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3745>
8. Kerr, A. G., Andersson, D. P., Dahlman, I., Rydén, M., & Arner, P. (2023). Adipose Insulin Resistance Associates with Dyslipidemia Independent of Liver Resistance and Involves Early Hormone Signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 43(6), 1054–1065.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319227>
9. King, A. B. (2015). Misled by the Morning “Fasting” Plasma Glucose. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(6), 1342–1345.
<https://doi.org/10.1177/1932296815586425>
10. Kurniawan, L. B. (2024). HbA1c As Diabetes Mellitus Biomarker and Its Methods Evolution. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 30(2), 191–196.
www.indonesianjournalofclinicalpathology.org
11. Lieb, W., de Oliveira, C. M., Pan, S., Echouffo-Tcheugui, J. B., Weber, K. S., Vasan, R. S., & Xanthakis, V. (2022). Clinical correlates of plasma insulin levels over the life course and association with incident type 2 diabetes: the Framingham Heart Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 10(1), e002581.
<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002581>
12. Milita, F., Handayani, S., & Setiaji, B. (2021). Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(1), 9–20.
<https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK>
13. Nolan, C. J., & Prentki, M. (2019). Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 16(2), 118–127.
<https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
14. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. In *Cardiovascular Diabetology* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
15. Park, S. K., Jung, J. Y., Choi, W. J., Kim, Y. H., Kim, H. S., Ham, W. T., Shin, H., & Ryoo, J.-H. (2014). Elevated fasting serum insulin level predicts future development of hypertension. *International Journal of Cardiology*, 172(2), 450–455.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.087>
16. Pennings, N., Jaber, J., & Ahiawodzi, P. (2018). Ten-year weight gain is associated with elevated fasting insulin levels and precedes glucose elevation. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(4).
<https://doi.org/10.1002/dmrr.2986>
17. Ramesh, R., Pandurangan, V., Madhavan, S., Srinivasan, D., Bhaskar, E., Marappa, L., Nair, A. M., Rajendran, V., & Varadaraj, P. (2022). Comparison of Fasting Insulin Level, Homeostatic Model of Insulin Resistance, and Lipid Levels between Patients with Primary Hypertension and Normotensive Subjects. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 13(2), e0009.
<https://doi.org/10.5041/RMMJ.10468>
18. Ridwanto, M., Indarto, D., & Hanim, D. (2020). Factors Affecting Fasting Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Nutrition Sciences*, 5(1), 13–18.
<https://doi.org/10.30476/IJNS.2020.84492.1048>
19. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
20. Wang, F., Han, L., & Hu, D. (2017). Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 464, 57–63.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.009>

21. Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. In *Circulation Research* (Vol. 126, Issue 11, pp. 1549–1564). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
22. Xing, J., & Chen, C. (2022). Hyperinsulinemia: beneficial or harmful or both on glucose homeostasis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 323(1), E2–E7. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00441.2021>
23. Y. Younis, H., A. Thanoon, I., N. Fadhil, N., & M. Merkhan, M. (2022). Effect of Zinc as an Add-On to Metformin Therapy on Glycemic control, Serum Insulin, and C-peptide Levels and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus Patient. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1184–1188. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00198>
24. Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>