

## **Faktor Risiko Prediabetes: Isolated Impaired Fasting Glucose (i-IFG), Isolated Impaired Glucose Tolerance (i-IGT) dan Kombinasi IFG-IGT (Analisis Lanjut Riskesdas 2013)**

### ***RISK FACTORS FOR PREDIABETES: ISOLATED IMPAIRED FASTING GLUCOSE (i-IFG), ISOLATED IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (i-IGT) AND MIXED IFG-IGT (IN-DEPTH ANALYSIS OF RISKESDAS 2013)***

Frans Dany,<sup>1</sup> Nunik Kusumawardani,<sup>2</sup> Julianty Pradono,<sup>2</sup> Yudi Kristianto,<sup>3</sup> dan Delima<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan

<sup>2</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Upaya Kesehatan Masyarakat

<sup>3</sup>Laboratorium Manajemen Data, Balitbangkes

<sup>4</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan,

<sup>1,2,3,4</sup> Jl. Percetakan Negara 29 Jakarta 10560, Indonesia

E-mail: fransdany1@gmail.com

*Submitted : 17-3-2017, Revised : 22-4-2017, Revised : 24-4-2017, Accepted : 17-5-2017*

#### **Abstract**

*An increasing trend of prediabetes is observed worldwide due to lifestyle changes. Several determinants and metabolic abnormalities have been associated with the condition, but deeper analysis regarding their causal relationship to exclusive criteria of prediabetes, namely isolated impaired fasting glucose (i-IFG), isolated impaired glucose tolerance (i-IGT) and mixed IFG-IGT has not been done yet on nationwide data, particularly in Indonesia. This analysis using data extracted from the 2013 Basic Health Research (Riskesdas) was performed to study associations among factors contributing to prediabetes. Bivariate and multivariate relationships were tested of i-IFG was found to be 20.4%, 15.6% for i-IGT and 12.4% for mixed IFG-IGT. Substantial risk factors for i-IGT include: age  $\geq 30$  years, female gender and fatty food consumption  $\geq 1x/day$ . While determinants for i-IFG were age group  $\geq 40$  years, sweet food consumption  $> 1x/day$ , and drinking coffee  $\geq 1x/day$ . As for the mixed IFG-IGT category, age group  $\geq 45$  years and obesity were found to be potential risk factors. Hence, prediabetes and associated factors become serious public health problems and require effective intervention related to age, gender and dietary risk behavior to minimize further negative impacts attributable to metabolic diseases.*

*Keywords: risk factors, prediabetes, isolated IFG, isolated IGT, Riskesdas 2013*

#### **Abstrak**

Prediabetes semakin sering dijumpai di seluruh dunia seiring meningkatnya kejadian diabetes mellitus akibat perubahan gaya hidup. Beberapa determinan dan gangguan metabolik telah dihubungkan dengan keadaan tersebut, tetapi analisis mendalam terkait hubungan kausal faktor tersebut terhadap prediabetes dengan kriteria eksklusif seperti *isolated impaired fasting glucose* (i-IFG), *isolated impaired glucose tolerance* (i-IGT) dan campuran IFG-IGT belum dilakukan untuk data skala nasional khususnya di Indonesia. Analisis yang menggunakan data sekunder Riskesdas 2013 ini dilakukan untuk mengkaji hubungan determinan yang diduga berperan pada timbulnya prediabetes. Data diolah melalui uji bivariat dan multivariat. Secara umum, proporsi i-IFG dijumpai sebesar 20,4%, i-IGT sebesar 15,6% dan campuran IFG-IGT sebesar 12,4%. Hasil analisis multivariat menemukan bahwa faktor risiko bermakna i-IGT meliputi usia  $\geq 30$  tahun, jenis kelamin perempuan dan konsumsi makanan berlemak  $\geq 1x/hari$ . Sementara determinan i-IFG adalah usia  $\geq 40$  tahun, konsumsi makanan manis  $\geq 1x/hari$ , minum kopi  $\geq 1x/hari$ . Pada kombinasi i-IFG dan i-IGT, faktor risiko potensial yang dijumpai adalah kelompok usia 45 tahun ke atas dan obesitas. Karena itu, prediabetes dan faktor risiko terkait menjadi masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan intervensi tepat dengan fokus pada faktor gender, umur dan perilaku makan, untuk meminimalkan dampak negatif lebih lanjut akibat penyakit metabolik.

Kata kunci: faktor risiko, prediabetes, isolated IFG, isolated IGT, Riskesdas 2013

## PENDAHULUAN

Prediabetes merupakan keadaan dengan kadar glukosa darah yang abnormal tetapi belum memenuhi kriteria diagnostik untuk diabetes mellitus. Prediabetes meliputi dua kondisi, yaitu glukosa darah puasa (GDP) terganggu dan toleransi glukosa terganggu (TGT). Berdasarkan data Riskesdas 2013, proporsi penduduk dengan prediabetes mencapai sekitar sepertiga dengan kriteria umum GDP 100-125 mg/dl untuk GDP terganggu tanpa memandang kadar glukosa darah 2 jam pasca pembebanan (GDPP) dan TGT dengan GDPP 140-199 mg/dl tanpa memperhatikan kadar GDP.<sup>1-4</sup> Keadaan prediabetes dianggap sebagai faktor risiko diabetes dan sering disertai atau dihubungkan dengan faktor risiko kelainan mikrovaskular atau makrovaskular, antara lain obesitas, peningkatan kadar trigliserida, kadar *high-density lipoprotein* (HDL) yang rendah, dan hipertensi.<sup>5-7</sup>

Mengingat masih adanya tumpang tindih nilai gangguan kadar glukosa darah puasa dengan glukosa darah 2 jam pasca-pembebanan, kriteria yang menggambarkan keadaan subkelompok prediabetes dibuat, yaitu GDP terganggu yang tersendiri (*isolated impaired fasting glucose*, i-IFG) dan TGT tersendiri (*isolated impaired glucose tolerance*, i-IGT). Kriteria i-IFG ditegaskan bila individu memiliki kadar GDP 100-125 mg/dl dengan kadar GDPP <140 mg/dl, sementara i-IGT pada individu dengan kadar GDPP 140-199 mg/dl dan GDP <100 mg/dl. Kombinasi kedua keadaan diatas, yaitu IFG/IGT ditentukan jika kadar GDP dalam rentang 100-125 mg/dl dan GDPP dalam 140-199 mg/dl.<sup>1</sup> Walaupun adanya perbedaan pada batasan nilai kriteria tersebut, faktor-faktor risiko yang diyakini berhubungan relatif serupa. Pada beberapa kepustakaan, sebagian faktor risiko juga dianggap sebagai salah satu penyebab timbulnya keadaan prediabetes, dan pada studi lain keberadaan faktor tersebut lebih bersifat sebagai penyerta dengan perbedaan di setiap kategori prediabetes.<sup>5,6,8</sup> Karena itu, analisis lanjut ini diperlukan untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan setiap kelompok prediabetes meliputi perbedaan hubungan antar kelompok prediabetes dan derajat kekuatan hubungan tersebut pada populasi Indonesia usia >15 tahun pada 2013.

## BAHAN DAN METODE

Data sekunder Riskesdas 2013 diperoleh atas izin Kepala Balitbangkes melalui Laboratorium Manajemen Data Pusat Balitbangkes Kemenkes RI. Adapun pelaksanaan Riskesdas 2013 telah mendapatkan Persetujuan Etik dari Komisi Etik Balitbangkes dengan nomor: LB.02.01/5.2/KE.006/2013. Tanggal, 25 Januari 2013 Dari jumlah entri sebanyak 722329 yang merupakan gabungan data kesmas dan data biomedis, seleksi entri dilakukan untuk memilah responden berusia  $\geq 15$  tahun yang menjalani pemeriksaan gula darah puasa (GDP) dan gula darah 2 jam pasca-pembebanan (GDPP). Set data yang sudah diseleksi menurut kriteria di atas didapatkan jumlah sampel yang bisa dianalisis sebanyak 26448. Semua data dianalisis menggunakan program SPSS melalui teknik *complex samples* dengan pembobotan rerata pemeriksaan gula darah yang sudah dihitung sebelumnya pada Riskesdas 2013. Pembobotan rerata tetap memperhatikan sebaran karakteristik responden. Analisis bivariat dilakukan melalui uji *chi-square* dan penghitungan *odds ratio* (OR), sedangkan analisis multivariat melalui uji regresi logistik memasukkan semua variabel dengan nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat.

Kriteria perilaku mengikuti kategori yang digunakan pada Riskesdas 2013, antara lain aktivitas fisik dianggap cukup bila seseorang melakukan aktivitas fisik berat minimal 3 hari dalam seminggu, aktivitas fisik berat dan sedang minimal 1500 menit dalam seminggu, aktivitas fisik sedang minimal 5 hari dalam seminggu atau melakukan aktivitas sedang minimal 150 menit dalam seminggu. Kriteria gangguan mental emosional merujuk pada stres sesuai kriteria *Self-Reporting Questionnaire* 20 (SRQ-20) dengan *cut-off point* minimal 6 menjawab 'ya' dari 20 pertanyaan.<sup>2-4</sup> Pada analisis bivariat awal, tiga kategori umur dipilih, yakni *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE).<sup>9</sup> *Canadian Diabetes Association* (CDA)<sup>10</sup> dan *American Diabetes Association* (ADA)<sup>11</sup> mengingat perbedaan usia risiko diabetes pada sejumlah literatur. Namun, pada analisis multivariat, hanya dipilih salah satu variabel umur dengan nilai  $p < 0,25$  dan memiliki nilai proporsi tertinggi dari variabel umur lainnya. Kriteria nilai normal profil lipid untuk kadar kolesterol total, HDL, *low-density lipoprotein direct* (LDL direct)

dan trigliserida mengacu pada panduan *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III).<sup>7</sup> Hipertensi didiagnosis berdasarkan hasil diagnosis tenaga kesehatan, pengakuan responden, riwayat minum obat dan hasil pengukuran. Kriteria obesitas mengikuti kriteria rekomendasi ADA<sup>12</sup> dengan nilai patokan indeks massa tubuh (IMT) pada 25 kg/m<sup>2</sup> sebagai *cut-off* risiko prediabetes dan diabetes yang selaras dengan kriteria WHO untuk populasi Asia Pasifik. Tingkat kebermaknaan ditentukan pada nilai  $p < 0,05$ .

### Definisi operasional:

*Isolated impaired fasting glucose* (i-IFG atau iso-IFG): keadaan prediabetes dalam keadaan puasa dengan kadar glukosa darah puasa (GDP) 100-125 mg/dl, dan kadar glukosa darah pasca 2 jam pembebanan glukosa (GDPP) <140 mg/dl.

*Isolated impaired glucose tolerance* (i-IGT atau iso-IGT): keadaan prediabetes setelah pembebanan glukosa dengan kadar GDPP dalam rentang 140-199 mg/dl, dan kadar GDP <100 mg/dl.

Kombinasi IFG dan IGT: keadaan prediabetes dengan kombinasi abnormalitas kadar glukosa darah dalam keadaan puasa dan pascapembebanan, yaitu kadar GDP 100-125 mg/dl dan GDPP 140-199 mg/dl.

## HASIL

Tabel 1 menunjukkan proporsi prediabetes eksklusif (i-IFG, i-IGT dan kombinasi IFG-IGT) menurut karakteristik berbagai jenis variabel dari sosiodemografi hingga hasil pengukuran atau pemeriksaan biomedis. Berdasarkan kelompok

umur, kelompok usia 55-64 tahun paling sering dijumpai mengalami i-IFG dan prediabetes campuran, sedangkan kelompok usia 25-34 tahun paling sering dijumpai dengan i-IGT.

Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki lebih sering dijumpai mengalami i-IFG, sementara perempuan lebih sering mengalami i-IGT dan prediabetes campuran meski pada prediabetes campuran perbedaan antara kedua jenis kelamin tidak begitu jauh.

Selain itu, proporsi prediabetes bervariasi menurut karakteristik pekerjaan dan kuintil indeks kepemilikan. Menurut kuintil indeks kepemilikan, cenderung hampir tidak ada perbedaan besar pada kejadian prediabetes meskipun pada kelompok i-IFG, proporsinya cenderung berkurang seiring bertambahnya tingkat kuintil.

Tabel 3 menunjukkan hubungan faktor-faktor lingkungan, misalnya aktivitas fisik, perilaku merokok dan gangguan mental emosional terhadap kategori prediabetes. Perilaku merokok diukur berdasarkan jumlah rokok yang dihisap menggunakan Indeks Brinkman.

Hal yang cukup menarik, beberapa determinan yang diyakini berperan menjadi faktor risiko untuk prediabetes justru menjadi faktor protektif, antara lain gangguan mental emosional, konsumsi makanan panggang, penyedap dan makanan awetan di semua kategori prediabetes. Sementara determinan metabolisme pejamu pada Tabel 4 menunjukkan indikasi faktor risiko dengan prediabetes meskipun tidak seluruhnya. Dari hasil analisis multivariat melalui penyesuaian berbagai variabel (Tabel 5), ditemukan bahwa perbedaan faktor risiko untuk ketiga kategori prediabetes tetapi tidak ada satu pun variabel yang dijumpai sebagai faktor risiko di ketiga kategori prediabetes.

**Tabel 1. Proporsi Prediabetes Menurut Karakteristik Populasi, Riskesdas 2013**

Karakteristik	% i-IFG	95% CI	% i-IGT	95% CI	% IFG+IGT	95% CI
Umur <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> (AACE)						
15-29 tahun	19,8	18,2-21,4	13,6	12,5-14,9	5,7	5,0-6,5
≥30 tahun	20,5	19,7-21,4	16,0	15,3-16,8	14,0	13,4-14,7
Umur <i>Canadian Diabetes Association</i> (CDA)						
15-39 tahun	19,5	18,4-20,6	16,9	15,9-17,9	7,4	6,8-8,1
≥40 tahun	21,0	20,0-21,9	14,7	13,9-15,6	15,8	15,0-16,6
Umur <i>American Diabetes Association</i> (ADA)						
15-44 tahun	20,0	19,1-21,0	16,5	15,7-17,4	8,8	8,2-9,5

≥ 45 tahun	20,8	19,8-21,8	14,5	13,6-15,5	16,6	15,7-17,5
Jenis kelamin						
Laki-laki	25,4	24,2-26,5	11,2	10,4-12,1	11,9	11,1-12,8
Perempuan	17,5	16,6-18,4	18,1	17,2-19,1	12,7	12,0-13,5
Tipe daerah						
Perkotaan	19,2	18,1-20,3	15,5	14,5-16,5	12,5	11,6-13,4
Perdesaan	21,5	20,4-22,6	15,7	14,7-16,7	12,4	11,6-13,2
Pendidikan						
SLTP ke bawah	20,5	19,7-21,4	15,9	15,1-16,7	13,0	12,4-13,7
SMA ke atas	19,9	18,5-21,4	14,7	13,5-16,1	10,8	9,7-11,9
Status Pekerjaan						
Tidak bekerja	21,0	20,1-22,0	15,9	15,0-16,9	14,1	13,3-14,8
Bekerja	19,6	18,5-20,7	15,2	14,3-16,1	10,4	9,6-11,3
Kuintil indeks kepemilikan						
Kuintil 1-2	22,2	21,0-23,5	15,7	14,4-17,1	12,7	11,9-13,5
Kuintil 3-5	19,4	18,5-20,3	15,5	14,7-16,4	12,3	11,6-13,1
Gangguan mental emosional						
Tidak	20,7	19,9-21,5	15,6	14,9-16,4	12,6	11,9-13,2
Ya	17,2	15,1-19,4	15,3	13,0-18,0	11,1	9,3-13,2
Aktivitas fisik						
Aktif	20,8	19,9-21,6	15,6	14,8-16,4	12,5	11,9-13,2
Kurang aktif	19,0	17,5-20,5	15,5	14,1-17,0	12,2	11,0-13,5
Gaya hidup sedentary						
≥3 jam	19,9	19,0-20,8	16,0	15,1-16,9	12,9	12,2-13,6
<3 jam	21,3	20,0-22,7	14,9	13,8-16,0	11,6	10,8-12,5
Indeks Brinkman						
<200	26,2	24,1-28,4	11,5	9,6-13,8	10,8	9,3-12,5
≥200	27,3	25,4-29,3	11,7	10,3-13,3	13,8	12,3-15,5
Konsumsi buah+sayur						
≥5 porsi/hari	19,0	16,9-21,2	16,4	14,2-19,0	11,9	10,1-14,0
<5 porsi/hari	20,2	19,4-21,1	15,6	14,9-16,3	12,5	11,8-13,2
Manis						
<1 x/hari	18,7	17,6-19,7	15,7	14,8-16,6	12,8	12,0-13,6
>1 x/hari	21,8	20,8-22,9	15,5	14,6-16,5	12,2	11,4-13,0
Asin						
<1 x/hari	20,6	19,7-21,5	15,6	14,8-16,4	12,4	11,7-13,1
≥1 x/hari	19,8	18,5-21,2	15,6	14,4-16,8	12,7	11,7-13,7
Berlemak						
<1 x/hari	21,2	20,2-22,3	14,7	13,9-15,5	12,8	12,0-13,6
≥1 x/hari	19,2	18,2-20,2	16,8	15,8-18,0	12,0	11,1-12,8
Panggang						
<1 x/hari	20,4	19,6-21,2	15,6	14,9-16,4	12,5	11,9-13,1
≥1 x/hari	20,2	16,9-24,1	15,1	13,1-17,4	12,1	9,9-14,7
Awetan						
<1 x/hari	20,5	19,7-21,3	15,6	14,9-16,4	12,6	12,0-13,2
≥1 x/hari	18,2	15,1-21,9	15,0	12,4-18,1	9,7	7,8-11,9
Penyedap						
<1 x/hari	20,5	18,9-22,2	15,1	13,7-16,5	12,9	11,7-14,1
≥1 x/hari	20,3	19,5-21,2	15,7	15,0-16,5	12,3	11,7-13,0
Kopi						
<1 x/hari	18,8	17,9-19,6	16,2	15,4-17,0	12,1	11,5-12,9
≥1 x/hari	23,9	22,6-25,3	14,3	13,2-15,4	13,1	12,2-14,1
Kafein lain						
<1 x/hari	20,3	19,5-21,1	15,7	15,0-16,5	12,6	12,0-13,2

>1 x/hari	22,0	19,3-25,0	13,8	11,8-16,0	10,0	8,3-11,9
Hipertensi						
Tidak	21,6	20,6-22,5	15,5	14,6-16,3	10,7	10,1-11,3
Ya	18,2	17,1-19,3	15,8	14,9-16,8	15,7	14,6-16,8
Obesitas						
Tidak	21,3	20,4-22,3	15,2	14,4-16,0	11,5	10,8-12,1
Ya	18,1	17,0-19,4	16,6	15,4-17,8	14,8	13,7-15,8
Obese sentral						
Tidak	22,0	21,1-22,9	14,7	13,9-15,5	11,5	10,9-12,2
Ya	16,8	15,7-18,0	17,5	16,3-18,7	14,5	13,4-15,7
Kolesterol total						
<200 mg/dl	20,3	19,4-21,2	15,6	14,8-16,5	11,2	10,4-12,0
≥200 mg/dl	20,5	19,4-21,7	15,3	14,3-16,3	14,8	13,8-15,8
High-density lipoprotein						
>40 mg/dl	19,8	19,0-20,6	16,0	15,2-16,7	12,5	11,9-13,2
<40 mg/dl	22,0	20,5-23,6	14,5	13,2-16,0	12,2	11,1-13,3
Low-density lipoprotein						
<130 mg/dl	20,3	19,4-21,3	15,6	14,7-16,6	10,9	10,2-11,7
≥130 mg/dl	20,4	19,4-21,5	15,4	14,5-16,3	14,5	14,6-15,5
Trigliserida						
<150 mg/dl	20,1	19,2-20,9	16,1	15,4-16,9	12,0	11,3-12,7
≥150 mg/dl	21,5	20,0-23,0	13,2	12,1-14,4	14,5	13,4-15,6
Total	20,4	19,6-21,2	15,6	14,9-16,3	12,4	11,9-13,0

**Tabel 2. Hubungan Bivariat Determinan Sosiodemografi terhadap Prediabetes, Riskesdas 2013**

Karakteristik	i-IFG		i-IGT		IFG+IGT	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Umur <i>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)</i>						
15-29 tahun	ref		ref		ref	
≥30 tahun	1,048(0,941-1,167)	0,391	1,209(1,080-1,353)	0,001	2,706(2,351-3,114)	0,000
Umur <i>Canadian Diabetes Association (CDA)</i>						
15-39 tahun	ref		ref		ref	
≥40 tahun	1,096(1,011-1,188)	0,026	0,850(0,774-0,934)	0,001	2,349(2,125-2,597)	0,000
Umur <i>American Diabetes Association (ADA)</i>						
15-44 tahun	ref		ref		ref	
≥ 45 tahun	1,046(0,969-1,128)	0,251	0,857(0,782-0,938)	0,001	2,056(1,876-2,253)	0,000
Jenis kelamin						
Laki-laki	ref		ref		ref	
Perempuan	0,623(0,574-0,677)	0,000	1,758(1,599-1,933)	0,000	1,078(0,985-1,180)	0,103
Pendidikan						
SLTP ke bawah	ref		ref		ref	
SMA ke atas	0,962(0,872-1,062)	0,446	0,916(0,815-1,030)	0,142	0,806(0,711-0,914)	0,001
Status pekerjaan						
Tidak bekerja	ref		ref		ref	
Bekerja	0,914(0,836-0,998)	0,046	0,948(0,864-1,040)	0,257	0,710(0,638-0,790)	0,000
Kuintil indeks kepemilikan						
Kuintil 1-2	ref		ref		ref	
Kuintil 3-5	0,841(0,769-0,919)	0,000	0,988(0,880-1,109)	0,832	0,967(0,878-1,065)	0,494
Tempat tinggal						
Perkotaan	ref		ref		ref	
Perdesaan	1,154(1,049-1,270)	0,003	1,015(0,912-1,130)	0,783	0,990(0,887-1,105)	0,861

**Tabel 3. Hubungan Bivariat Determinan Lingkungan, Gangguan Mental Emosional dan Perilaku terhadap Kategori Prediabetes, Riskesdas 2013**

Karakteristik	i-IFG		i-IGT		IFG+IGT	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Aktivitas fisik						
Aktif	ref		ref		ref	
Kurang aktif	0,894(0,806-0,991)	0,033	0,993(0,878-1,123)	0,912	0,974(0,859-1,105)	0,685
Gaya hidup sedentary						
<3 jam	ref		ref		ref	
≥3 jam	0,915(0,834-1,003)	0,059	1,089(0,979-1,211)	0,118	1,124(1,017-1,242)	0,022
Indeks brinkman						
<200	ref		ref		ref	
≥200	1,059(0,918-1,222)	0,432	1,015(0,790-1,304)	0,905	1,327(1,078-1,635)	0,008
Gangguan mental emosional						
Tidak	ref		ref		ref	
Ya	0,796(0,681-0,930)	0,004	0,977(0,800-1,195)	0,823	0,871(0,707-1,073)	0,192
Konsumsi buah+sayur						
≥5 porsi/hari	ref		ref		ref	
<5 porsi/hari	1,083(0,934-1,256)	0,289	0,939(0,787-1,122)	0,489	1,052(0,869-1,275)	0,603
Manis						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	1,218(1,111-1,335)	0,000	0,989(0,903-1,084)	0,816	0,947(0,858-1,044)	0,274
Asin						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	0,952(0,865-1,049)	0,322	0,999(0,900-1,108)	0,979	1,028(0,922-1,146)	0,623
Berlemak						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	0,880(0,808-0,959)	0,004	1,177(1,070-1,296)	0,001	0,925(0,837-1,023)	0,131
Panggang						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	0,991(0,792-1,240)	0,939	0,962(0,808-1,147)	0,668	0,966(0,774-1,207)	0,761
Awetan						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	0,867(0,688-1,092)	0,224	0,957(0,763-1,200)	0,702	0,746(0,589-0,944)	0,015
Penyedap						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	0,991(0,889-1,105)	0,874	1,052(0,936-1,183)	0,397	0,951(0,843-1,072)	0,411
Kopi						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	1,362(1,258-1,475)	0,000	0,861(0,784-0,946)	0,002	1,088(0,986-1,200)	0,093
Kafein lain						
<1 x/hari	ref		ref		ref	
≥1 x/hari	1,110(0,938-1,314)	0,224	0,856(0,705-1,040)	0,116	0,768(0,624-0,944)	0,012

**Tabel 4. Hubungan Bivariat Determinan Metabolisme terhadap Kategori Prediabetes, Riskesdas 2013**

Karakteristik	i-IFG		i-IGT		IFG+IGT	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Hipertensi						
Tidak	ref		ref		ref	
Ya	0,807(0,739-0,881)	0,000	1,028(0,940-1,124)	0,548	1,557(1,413-1,716)	0,000
Obesitas						
Tidak	ref		ref		ref	
Ya	0,816(0,744-0,895)	0,000	1,112(1,008-1,226)	0,034	1,338(1,211-1,477)	0,000
Obese sentral						
Tidak	ref		ref		ref	



Ya	0,715(0,656-0,781)	0,000	1,229(1,115-1,355)	0,000	1,304(1,172-1,451)	0,000
Kolesterol total						
<200 mg/dl	ref		ref		ref	
≥200 mg/dl	1,016(0,937-1,101)	0,701	0,975(0,888-1,071)	0,594	1,379(1,243-1,530)	0,000
<i>High-Density Lipoprotein</i>						
≥40 mg/dl	ref		ref		ref	
<40 mg/dl	1,145(1,034-1,268)	0,010	0,895(0,792-1,010)	0,071	0,967(0,862-1,084)	0,559
<i>Low-Density Lipoprotein direct</i>						
<130 mg/dl	ref		ref		ref	
≥130 mg/dl	1,006(0,931-1,087)	0,884	0,984(0,893-1,085)	0,747	1,385(1,248-1,536)	0,000
Trigliserida						
<150 mg/dl	ref		ref		ref	
≥150 mg/dl	1,090(0,991-1,200)	0,077	0,788(0,706-0,879)	0,000	1,243(1,109-1,393)	0,000

**Tabel 5. Hubungan Multivariat Determinan Prediabetes Setelah Penyesuaian, Riskesdas 2013**

Karakteristik	i-IFG		i-IGT		IFG+IGT	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Umur <i>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)</i>						
15-29 tahun	***		ref		****	
≥30 tahun			1,251 (1,103-1,419)	0,001		
Umur <i>Canadian Diabetes Association (CDA)</i>						
15-39 tahun	ref		****		****	
≥40 tahun	1,115 (1,020-1,220)	0,017				
Umur <i>American Diabetes Association (ADA)</i>						
15-44 tahun	***		****		ref	
≥ 45 tahun					1,638 (1,286-2,085)	0,000
Jenis Kelamin						
Laki-laki	ref		ref		ref	
Perempuan	0,689 (0,626-0,758)	0,000	1,710 (1,541-1,896)	0,000	0,947 (0,511-1,754)	0,863
Pendidikan						
SLTP ke bawah	***		ref		ref	
SMA ke atas			1,016 (0,894-1,154)	0,809	1,319 (0,955-1,821)	0,092
Status Pekerjaan						
Tidak bekerja	ref		***		ref	
Bekerja	0,936 (0,851-1,029)	0,169			0,680 (0,505-0,916)	0,011
Tempat tinggal						
Perkotaan	ref		***		***	
Perdesaan	1,081 (0,975-1,197)	0,138				
Aktivitas Fisik						
Aktif	ref		***		***	
Kurang aktif	0,904 (0,806-1,104)	0,084				
Gaya hidup <i>sedentary</i>						
<3 jam	ref		ref		ref	
≥3 jam	0,948 (0,865-1,038)	0,248	1,080 (0,970-1,201)	0,158	1,017 (0,813-1,273)	0,880
Indeks brinkman						
<200	***		***		ref	
≥200					0,985 (0,771-1,258)	0,901
Gangguan mental						
Tidak	ref		***		ref	
Ya	0,839 (0,717-0,981)	0,028			0,857 (0,554-1,327)	0,489

Kuintil indeks kepenilikan							
Kuintil 1-2	ref		***			***	
Kuintil >3	0,895 (0,819-0,979)	0,015					
Makanan manis							
<1 x/hari	ref		***			***	
≥1 x/hari	1,187 (1,084-1,299)	0,000					
Makanan berlemak							
<1 x/hari	ref		ref			ref	
≥1 x/hari	0,871 (0,798-0,951)	0,007	1,148 (1,044-1,262)	0,004		0,929 (0,760-1,137)	0,474
Makanan awetan							
<1 x/hari	ref		***			ref	
≥1 x/hari	0,898 (0,696-1,159)	0,409				0,878 (0,510-1,510)	0,638
Minum kopi							
<1 x/hari	ref		ref			ref	
≥1 x/hari	1,152 (1,056-1,257)	0,001	0,990 (0,888-1,103)	0,852		1,110 (0,886-1,392)	0,363
Minum kafein lain							
<1 x/hari	ref		ref			ref	
≥1 x/hari	0,961 (0,805-1,148)	0,664	0,938 (0,767-1,148)	0,535		0,696 (0,483-1,003)	0,052
Hipertensi							
Tidak	ref		***			ref	
Ya	0,833 (0,754-0,921)	0,000				1,026 (0,799-1,317)	0,840
Obesitas							
Tidak	ref		ref			ref	
Ya	1,036 (0,921-1,165)	0,555	0,993 (0,879-1,122)	0,915		1,485 (1,038-2,125)	0,031
Obese sentral							
Tidak	ref		ref			ref	
Ya	0,885 (0,786-0,996)	0,043	1,035 (0,915-1,172)	0,582		0,956 (0,601-1,521)	0,850
Kolesterol total							
<200 mg/dl	***		***			ref	
≥200 mg/dl						1,083 (0,809-1,450)	0,590
High-density lipoprotein							
≥40 mg/dl	ref		ref			***	
<40 mg/dl	1,015 (0,906-1,137)	0,803	1,033 (0,894-1,193)	0,661			
Low-density lipoprotein direct							
<130 mg/dl	***		***			ref	
≥130 mg/dl						0,996 (0,734-1,353)	0,981
Trigliserida							
<150 mg/dl	ref		ref			ref	
≥150 mg/dl	1,059 (0,953-1,176)	0,286	0,801 (0,712-0,901)	0,000		1,187 (0,914-1,543)	0,199

\*\*\* Tidak dimasukkan dalam analisis multivariat karena nilai  $p > 0,25$

\*\*\*\* Tidak dimasukkan dalam analisis multivariat karena tumpang tindih dengan *cut-off* variabel kelompok umur lain dan proporsinya lebih kecil dibandingkan dengan variabel umur yang dianalisis

## PEMBAHASAN

Berdasarkan karakteristik umur, dapat dilihat bahwa proporsi prediabetes i-IFG hampir merata pada semua kelompok, mulai meningkat pada usia tiga puluhan pada kategori i-IGT dan cenderung meningkat pada prediabetes campuran. Menurut AACE, diabetes mulai sering dijumpai pada penduduk berusia 30 tahun ke atas sehingga usia 30 tahun menjadi patokan

usia berisiko untuk skrining diabetes. Sementara berdasarkan jenis kelamin, perempuan kurang berisiko mengalami i-IFG dibandingkan laki-laki karena kebiasaan merokok umumnya lebih sering ditemukan pada laki-laki, dan diketahui bahwa rokok dapat menghambat kerja hormon insulin sehingga menyebabkan sensitifitas insulin di jaringan menurun, termasuk sensitivitas insulin di hati.<sup>5,13</sup> Rokok telah lama dianggap sebagai faktor risiko beberapa penyakit metabolik dan



kardiovaskular.<sup>14</sup> Efek toksik rokok diduga secara langsung mempengaruhi lapisan endotel yang akhirnya menimbulkan resistensi insulin.<sup>15</sup> Selain itu, merokok juga dapat menimbulkan peradangan kronis yang menjadi salah satu prediktor diabetes mellitus tipe 2.<sup>14,16</sup>

Pada kategori i-IGT, hal yang sebaliknya ditemukan, yaitu perempuan lebih berisiko mengalami keadaan prediabetes tersebut karena perempuan umumnya memiliki massa otot yang lebih sedikit. Seseorang yang mengalami i-IFG biasanya ditandai dengan resistensi insulin di hati dan sensitivitas insulin yang normal di otot, sedangkan individu dengan i-IGT mengalami resistensi insulin di otot dalam derajat sedang hingga berat.<sup>15</sup> Oleh sebab itu, resistensi insulin baik di hati maupun otot lazim dijumpai pada individu dengan kombinasi i-IFG dan i-IGT. Karena umumnya terdapat perbedaan massa otot antara laki-laki dan perempuan, tidaklah mengherankan jika terdapat perbedaan kedua kondisi prediabetik antara kedua jenis kelamin.<sup>17</sup> Pada keadaan tidak puasa, penggunaan glukosa sebagian besar terjadi di otot sehingga sedikitnya massa otot dapat menimbulkan penumpukan kadar glukosa dalam darah.<sup>18</sup> Hal ini juga sesuai dengan hasil beberapa penelitian sebelumnya bahwa perempuan lebih berisiko atau sering dijumpai dengan keadaan i-IGT.<sup>2,18-20</sup>

Secara sekilas, status bekerja, tingkat pendidikan dan pendapatan yang lebih tinggi menjadi faktor protektif untuk keadaan prediabetes eksklusif, yang dapat terkait dengan kemudahan akses memperoleh informasi dan fasilitas pelayanan kesehatan.

Hal yang menarik adalah penduduk perdesaan lebih berisiko mengalami i-IFG dibanding penduduk perkotaan. Hal ini mengindikasikan pergeseran gaya hidup atau pengaruh urbanisasi pada gaya hidup penduduk perdesaan, termasuk pola makan. Dengan demikian, perbedaan geografis tidak berpengaruh besar pada kejadian prediabetes. Hal yang serupa dijumpai pada studi di negara tetangga.<sup>21-22</sup> Hal yang senada juga ditemukan pada proporsi diabetes mellitus yang tidak berbeda jauh pada populasi dewasa Indonesia tahun 2013.<sup>2</sup>

Pada analisis bivariat faktor risiko lingkungan terkait gaya hidup, determinan potensial prediabetes antara lain: perilaku aktivitas

sedentary minimal tiga jam, merokok, konsumsi makanan manis, berlemak dan kopi dalam frekuensi minimal satu kali sehari meskipun tidak berlaku pada semua kategori prediabetes. Hal yang menarik, sebagian determinan yang secara teori menjadi faktor risiko seperti gangguan mental emosional atau stres, kurangnya aktivitas fisik justru menjadi faktor protektif. Hal ini dapat ditimbulkan keterbatasan yakni bias saat wawancara pengumpulan data selain perbedaan fisiologi responden.<sup>5,23</sup>

Sejumlah studi menunjukkan bahwa konsumsi kopi dapat meningkatkan risiko diabetes dalam keadaan akut tetapi bersifat protektif bila secara rutin.<sup>24-25</sup> Di pihak lain, gangguan kadar gula darah puasa bertolak belakang dengan efek protektif kopi terhadap kadar gula darah pasca beban. Hasil ini serupa dengan sejumlah studi lain meskipun mekanisme yang mendasarinya masih belum jelas.<sup>26-27</sup> Salah satu faktor yang diduga menimbulkan hal ini adalah produksi hormon inkretin dari saluran cerna yang distimulasi kopi dan berperan pada peningkatan homeostasis gula darah pasca beban.<sup>28</sup> Pada analisis multivariat, kopi berpotensi menjadi faktor risiko pada i-IFG. Fakta yang berbanding terbalik ini dapat disebabkan pola konsumsi kopi dengan gula oleh sebagian populasi Indonesia. Indikasi hal ini diperkuat dengan konsumsi makanan manis yang juga ikut menjadi faktor risiko potensial pada kelompok i-IFG.

Patokan usia 30 tahun ke atas berdasarkan AACE dipilih pada analisis multivariat mengingat usia penderita diabetes mellitus semakin muda dan lebih sering dijumpai pada usia tersebut.<sup>9</sup> Hal yang menarik adalah faktor-faktor yang seharusnya dianggap berisiko menimbulkan prediabetes justru menjadi faktor protektif seperti gangguan mental, konsumsi makanan berlemak, minum kafein lain dan kadar trigliserida >150 mg/dl. Hal ini dapat terjadi karena keterbatasan survei seperti bias saat wawancara dan desain studi yang bersifat potong-lintang sehingga belum menggambarkan hubungan kausal. Selain itu, studi belum mempertimbangkan dosis respons, jenis lemak dan kafein lain. Pada Riskesdas 2013, pertanyaan SRQ 20 untuk gangguan mental lebih menggambarkan status satu bulan terakhir sedangkan pengaruh gula darah bersifat kronis. Sementara temuan kadar trigliserida serum yang menjadi faktor protektif

mengindikasikan bahwa nilai patokan risiko kadar trigliserida pada nilai 150 mg/dl yang mengacu pada NCEP-ATP III<sup>7</sup> belum tentu cocok diaplikasikan pada penduduk Indonesia sehingga riset lanjutan untuk menentukan kadar nilai normal profil lipid pada penduduk Indonesia secara keseluruhan perlu dilakukan di masa mendatang. Selain itu, keterbatasan desain potong lintang pada survei belum dapat menjelaskan hubungan kausal faktor-faktor risiko dengan kejadian suatu penyakit.

Menurut hasil Riskesdas 2013, proporsi glukosa darah puasa terganggu cenderung semakin meningkat dari kelompok usia 15 tahun ke atas dan demikian halnya dengan i-IGT. Menurut AACE, diabetes tipe 2 lebih sering dijumpai pada penduduk berusia 30 tahun ke atas dan usia penderita DM cenderung semakin muda sehingga hasil yang ditemukan pada analisis lanjut ini memperkuat rekomendasi skrining untuk diabetes pada orang berusia 30 tahun ke atas<sup>9</sup> meskipun ADA (*American Diabetes Association*) menganjurkan pemeriksaan skrining kadar gula darah pada usia 45 tahun ke atas.<sup>11</sup>

Proporsi i-IFG sebesar 20,4% dan proporsi i-IGT sebesar 15,6% pada penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas juga terbilang cukup besar bila dibandingkan dengan proporsi serupa di negara-negara lainnya seperti Filipina<sup>29</sup> dan Vietnam,<sup>30</sup> tetapi lebih cenderung setara atau sedikit lebih rendah dibandingkan negara-negara Asia lainnya seperti Malaysia,<sup>22</sup> Korea Selatan,<sup>31</sup> dan Thailand.<sup>32</sup> Namun, berdasarkan data Riskesdas 2013, proporsi diabetes penduduk Indonesia masih lebih rendah dibandingkan negara-negara lain.<sup>30,32-34</sup>

Meskipun sampai saat ini masih belum jelas apakah prediabetes meningkatkan risiko timbulnya kelainan mikrovaskular atau makrovaskular, keberadaan faktor-faktor risiko tersebut diyakini ikut meningkatkan risiko seseorang mengalami diabetes di kemudian hari. Gangguan metabolisme tubuh seperti hipertensi, obesitas, dan dislipidemia telah lama dianggap menjadi faktor risiko dalam menimbulkan prediabetes, termasuk prediabetes campuran i-IFG dan i-IGT.<sup>12</sup> Namun, pada prediabetes campuran, terjadi kombinasi gangguan fisiologi tubuh baik di jaringan perifer maupun organ-organ metabolik utama seperti hati sehingga komplikasi mikro/makrovaskular berikut dislipidemia dapat menjadi akibat keadaan

tersebut.<sup>3</sup>

Selain diabetes melitus itu sendiri, prediabetes baik IFG, IGT atau kombinasi keduanya semakin bertambah di seluruh dunia tak terkecuali di negara-negara maju. Di Indonesia khususnya terjadi peningkatan angka prediabetes toleransi glukosa terganggu hampir tiga kali lipat dari sekitar 10% pada tahun 2007 untuk populasi perkotaan<sup>20</sup> menjadi 29,9% pada populasi yang sama di tahun 2013.<sup>2</sup> Bila ditelaah terdapat kesamaan dugaan penyebab peningkatan angka kejadian prediabetes dan diabetes mellitus, yakni perubahan gaya hidup akibat pengaruh urbanisasi. Hal ini tentunya menjadi peringatan akan bahaya prediabetes yang menjadi faktor risiko timbulnya diabetes mellitus di kemudian hari. Beberapa penelitian juga menunjukkan upaya medikamentosa menggunakan obat-obat yang lazim digunakan untuk menormalkan kadar glukosa darah seperti metformin untuk menatalaksana prediabetes sebagai alternatif perubahan gaya hidup dan sudah menjadi bagian dari kebijakan pemerintah.<sup>35</sup> Hal tersebut sampai saat ini belum dilakukan di Indonesia sehingga riset lebih lanjut untuk menentukan efikasi dan efisiensi penatalaksanaan medikamentosa pada pengidap prediabetes khususnya di Indonesia.

## KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, determinan atau faktor risiko yang menonjol untuk i-IGT adalah usia >30 tahun (OR=1,251), jenis kelamin perempuan (OR=1,710) dan konsumsi makanan berlemak >1x/hari (OR=1,148). Sementara determinan i-IFG meliputi usia >40 tahun (OR=1,115), konsumsi makanan manis >1 x/hari (OR=1,187), dan minum kopi >1 x/hari (OR=1,152). Pada kombinasi i-IFG dan i-IGT, faktor risiko yang dijumpai adalah kelompok usia 45 tahun ke atas (OR=1,638), dan obesitas (OR=1,485). Dengan melihat hubungan faktor risiko antar i-IGT, i-IFG dan kombinasi IGT-IFG, tidak ada satupun faktor risiko yang dijumpai untuk ketiga kelompok prediabetes. Dengan demikian, setiap kategori prediabetes memiliki faktor risiko yang hampir unik. Keadaan ini memerlukan intervensi yang tepat, misalnya skrining pemeriksaan gula darah rutin yang dimulai pada kelompok usia 30 tahun hingga kelompok usia 45 tahun ke atas untuk mencegah timbulnya

gangguan metabolisme gula darah dan komplikasi yang menyertainya mengingat penyakit metabolik tersebut sudah menjadi beban berat baik bagi penderita, orang-orang sekitar maupun sistem kesehatan negara secara tidak langsung.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa dengan selesainya penulisan artikel ini. Selain itu, terima kasih sebesar-besarnya kami sampaikan kepada Dr. dr. Laurentia Konadi, SpGK atas bimbingan dan konsultasi Beliau yang sangat berharga terhadap penulisan artikel ini. Kami juga menghaturkan terima kasih khusus kepada Kepala Badan Litbangkes dan Tim Manajemen Data Balitbangkes yang sudah memberikan izin penggunaan data Riskesdas 2013 kepada penulis untuk analisis lanjut terhadap faktor risiko prediabetes ini.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Aoyama-Sasabe S, Fukushima M, Xin X, Taniguchi A, Nakai Y, Mitsui R, et al. Insulin Secretory Defect and Insulin Resistance in Isolated Impaired Fasting Glucose and Isolated Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res* 2016; 2016:1298601. DOI: 10.1155/2016/1298601. Diakses 1 Februari 2017
2. Kementerian Kesehatan. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2013
3. Kementerian Kesehatan. Pedoman Pengisian Riskesdas 2013. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2013
4. Kementerian Kesehatan. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 Bidang Biomedis. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2014
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet* 2012;379(9833):2279-90
6. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;335:i5953. DOI: 10.1136/bmj.i5953. Diakses 30 Januari 2017
7. NCEP-ATP III. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary. NIH Publication, 2001;370(1).
8. Varlamov O, Bethea CL, Roberts Jr CT. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Endocrinol* 2015;5:241. DOI: 10.3389/fendo.2014.00241. Diakses 30 Januari 2017
9. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive plan. *AACE Guidelines. Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1):1-87.
10. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2013;37(Suppl 1):S12-S15
11. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S8-S16
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl. 1):S14-S80. Halaman S16
13. Hilawe EH, Yatsuya H, Kawaguchi L, Aoyama A. Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91(9):671-682D
14. Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:160-66.
15. Stein JH, Asthana A, Smith SS, Piper ME, Loh W-Y, Fiore MC, et al. Smoking Cessation and the Risk of Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose--Three-Year Outcomes after a Quit Attempt *PLoS ONE* 2014;9(6): e98278. DOI: 10.1371/journal.pone.0098278. Diakses 30 Januari 2017
16. Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2012;36:399-403
17. Kalyani RR, Kim C, Ferrucci L, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Kong S, et al. Sex

- differences in the association of fasting and postchallenge glucose levels with grip strength among older adults: the Rancho Bernardo Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:e000086. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000086. Diakses 31 Januari 2017
18. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes and obesity. *Biology of Sex Differences* 2015;6:14. DOI: 10.1186/s13293-015-0033-y. Diakses 30 Januari 2017
  19. Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, et al. Secular Changes in U.S. Prediabetes Prevalence Defined by Hemoglobin A1c and Fasting Plasma Glucose. *Diabetes Care*. 2013;36:2286-93
  20. Kementerian Kesehatan. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 Bidang Biomedis. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2007.
  21. Oyebo O, Pape UJ, Laverty AA, Lee JT, Bhan N, Millett C. Rural, Urban and Migrant Differences in Non-Communicable Disease Risk-Factors in Middle Income Countries: A Cross-Sectional Study of WHO-SAGE Data. *PloS ONE* 2015;10(4):e0122747. DOI: 10.1371/journal.pone.0122747. Diakses 30 Januari 2017
  22. Grimes DA and Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics. The limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):920-7
  23. Shi X, Xue W, Liang S, Zhao J, Zhang X. Acute caffeine ingestion reduces insulin sensitivity in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2016;15:103. DOI: 10.1186/s12937-016-0220-7. Diakses 31 Januari 2017
  24. Beaudoin M-S, Allen B, Mazzetti G, Sullivan PJ, Graham TE. Caffeine ingestion impairs insulin sensitivity in a dose-dependent manner in both men and women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38:140-7
  25. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37:569-86
  26. Yarmolinsky J, Mueller NT, Duncan BB, Bisi Molina MdC, Goulart AC, Schmidt MI. Coffee Consumption, Newly Diagnosed Diabetes, and Other Alterations in Glucose Homeostasis: A Cross-Sectional Analysis of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126469
  27. Olthof MR, van Dijk AE, Deacon CF, Heini RJ, van Dam RM. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on incretin hormones. *Nutr Metab*. 2011;8:10. DOI: 10.1186/1743-7075-8-10
  28. Jimeno CA, Kho SA, Matawaran BJ, Duante CA, Jasul GV. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the Philippines: a sub-study of the 7th National Nutrition and Health Survey 2008. *Phil J Int Med*. 2015;53(2).
  29. Binh TQ, Phuong PT, Nhung BT, Thoang DD, Thang PV, Long TK, et al. Prevalence and correlates of hyperglycemia in a rural population, Vietnam: implications from a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12(939):1-10
  30. Jeon JY, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Kim CS, et al. Prevalence of diabetes and prediabetes according to fasting plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Metab J* 2013;37:349-57
  31. Aekplakorn W, Tantayotai V, Numsangkul S, Sripho W, Tatsato N, Burapasiriwat T, et al. Detecting prediabetes and diabetes: agreement between fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test in Thai adults. *J Diabetes Res*. 2015;2015:396505. DOI: 10.1155/2015/396505. Diakses 30 Januari 2017
  32. Mustafa N, Kamarudin NA, Ismail AA, Khir AS, Ismail IS, Musa KI, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance and risk factors in urban and rural Malaysia. *Diabetes Care*. 2011;34:1362-4
  33. Nazaimoon WM, Isa SHM, Mohamad WBW, Khir AS, Kamaruddin MA, Kamarul IM, et al. Prevalence of diabetes in Malaysia and usefulness of HbA1c as a diagnostic criterion. *Diabet Med*. 2013;30(7):825-8
  34. Khambalia A, Phongsavan P, Smith BJ, Keke K, Dan L, Fitzhardinge A, et al. Prevalence and risk factors of diabetes and impaired fasting glucose in Nauru. *BMC Public Health*. 2011;11:719. doi: 10.1186/1471-2458-11-719. Diakses 31 Desember 2014
  35. Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, Braun B. Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:131-6