

HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN COVID-19 PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Priska Krinanta Ginting¹, Dharma Lindarto², Santi Syafri³

^{1,2,3} Universitas Sumatera Utara
e-mail : priskagint@gmail.com

Abstrak

Resistensi Insulin (IR) mungkin merupakan faktor kunci potensial di balik derajat keparahan COVID-19 namun di Indonesia sendiri, belum ada data mengenai hubungan resistensi insulin terhadap derajat keparahan COVID-19, khususnya yang menggunakan pemeriksaan HOMA IR. Untuk mengetahui hubungan resistensi insulin dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 Penelitian ini dengan rancangan analitik *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif dengan sumber rekam medis yang di rawat inap isolasi RSUP Haji Adam Malik Medan dari bulan Juni 2021 – September 2021 pada pasien yang terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk analisis resistensi insulin berdasarkan skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 berdasarkan manifestasi klinis yang muncul (ringan, sedang, berat, dan kritis) dilakukan uji chi square dan dinyatakan bermakna apabila nilai $p < 0.05$. Mayoritas subjek penelitian memiliki skor HOMA-IR $> 3,8$ sebanyak 35 orang, 21 orang (60,0%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat berat dan 8 orang (22,9%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat sedang, 6 orang (17,1%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat kritis. Subjek penelitian yang memiliki skor HOMA-IR $< 2,6$ sebanyak 32 orang, 24 orang (75,0%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat sedang, 7 orang (21,9%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat berat dan 1 orang (3,1%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat kritis. Subjek penelitian yang memiliki skor HOMA-IR 2,6-3,8 sebanyak 7 orang, 4 orang (57,1%) diantaranya merupakan COVID-19 derajat sedang, 2 orang (28,6%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat berat dan 1 orang (14,3%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat kritis. Terdapat perbedaan yang signifikan antara skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 secara statistik.

Kata Kunci: Resistensi Insulin, COVID-19, HOMA-IR, diabetes mellitus tipe 2

Abstrak

Resistensi Insulin (IR) mungkin merupakan faktor kunci potensial di balik derajat keparahan COVID-19 namun di Indonesia sendiri, belum ada data mengenai hubungan resistensi insulin terhadap derajat keparahan COVID-19, khususnya yang menggunakan pemeriksaan HOMA IR. Untuk mengetahui hubungan resistensi insulin dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 Penelitian ini dengan rancangan analitik *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif dengan sumber rekam medis yang di rawat inap isolasi RSUP Haji Adam Malik Medan dari bulan Juni 2021 – September 2021 pada pasien yang terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk analisis resistensi insulin berdasarkan skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 berdasarkan manifestasi klinis yang muncul (ringan, sedang, berat, dan kritis) dilakukan uji chi square dan dinyatakan bermakna apabila nilai $p < 0.05$. Mayoritas subjek penelitian memiliki skor HOMA-IR $> 3,8$ sebanyak 35 orang, 21 orang (60,0%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat berat dan 8 orang (22,9%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat sedang, 6 orang (17,1%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat kritis. Subjek penelitian yang memiliki skor HOMA-IR $< 2,6$ sebanyak 32 orang, 24 orang (75,0%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat sedang, 7 orang (21,9%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat berat dan 1 orang (3,1%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat kritis. Subjek penelitian yang memiliki skor HOMA-IR 2,6-3,8 sebanyak 7 orang, 4 orang (57,1%) diantaranya merupakan COVID-19 derajat sedang, 2 orang (28,6%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat berat dan 1

orang (14,3%) di antaranya merupakan COVID-19 derajat kritis. Terdapat perbedaan yang signifikan antara skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 secara statistik.

Kata Kunci: Resistensi Insulin, COVID-19, HOMA-IR, diabetes mellitus tipe 2

PENDAHULUAN

Empat faktor demografis utama mempengaruhi epidemiologi COVID-19, yaitu, usia lanjut (usia rata-rata kematian—75 tahun); jenis kelamin (jenis kelamin laki-laki), *immunocompromised*, dan komorbiditas yang mendasari seperti gangguan kardiovaskular, diabetes mellitus, penyakit pernapasan kronis dan hipertensi. Pasien dengan riwayat diabetes, hipertensi, resistensi insulin (IR), dan gangguan pernapasan telah dilaporkan mengalami penurunan fungsi imun yang menyebabkan gangguan endotel dan ventilasi (De Lorenzo, Escobar and Tibiriçá, 2020; Govender *et al.*, 2021). Lebih lanjut, hiperkoagulasi yang terjadi akan membuat pasien COVID-19 berisiko lebih besar mengalami trombosis, iskemia, dan cedera miokard (Govender *et al.*, 2021).

Resistensi insulin (IR) didefinisikan sebagai gangguan homeostasis glukosa yang melibatkan penurunan sensitivitas otot, jaringan adiposa, hati dan jaringan tubuh lainnya terhadap insulin, meskipun konsentrasinya normal atau meningkat dalam darah (Gierach, Gierach and Junik, 2014). IR disebabkan oleh berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mengacu pada ketidakmampuan pankreas untuk mensekresi insulin yang cukup untuk regulasi glukosa darah (Tam *et al.*, 2012; Govender *et al.*, 2021).

Dihipotesiskan bahwa pengikatan virus ke ACE2 meningkatkan Ang II yang menjadi penyebab utama dalam sinergi IR dan penyakit kardiovaskular. Pada mulanya, ACE2 akan mengatur tekanan darah dengan mengubah Ang II menjadi Ang (1-7), sehingga akan menurunkan IR, stres oksidatif, dan meningkatkan aktivitas GLUT4. Namun, pada

infeksi COVID-19, ekspresi ACE2 akan menurun dan mengakibatkan aktivitas Ang II yang berlebihan sehingga akan terjadi IR, stres oksidatif, peradangan, hipertensi, dan disfungsi jantung. Pada individu diabetes, ditemukan adanya peningkatan inflamasi, yang menginduksi IR dan sebaliknya. Karena infeksi COVID-19 ditandai dengan respons inflamasi yang berlebihan, koeksistensinya dengan diabetes dapat menyebabkan hiperinflamasi dan hasil yang parah/fatal karena inflamasi yang telah ada sebelumnya. COVID-19 sebagai penyakit pernapasan, juga menyebabkan infiltrat di paru-paru di antara individu diabetes sehingga meningkatkan kerentanan pasien terhadap cedera paru-paru akibat IR. Dengan demikian, IR pada diabetes mellitus sendiri akan menyebabkan peradangan kronis dan hiperinsulinemia yang selanjutnya menjadi disfungsi paru. (Govender *et al.*, 2021).

Resistensi Insulin (IR) mungkin merupakan faktor kunci potensial di balik derajat keparahan COVID-19. Sebuah artikel yang diterbitkan di *Frontiers Public Health* mendukung bukti kemungkinan mekanisme yang menghubungkan IR dan keparahan COVID-19 melalui peningkatan regulasi ACE 2, protein yang terlibat dalam masuknya virus (Finucane and Davenport, 2020). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Ren *et al.* menunjukkan bahwa resistensi insulin, yang digambarkan dalam indeks TyG, ditemukan tinggi terutama pada pasien COVID-19 dengan derajat yang lebih berat maupun yang meninggal (Ren *et al.*, 2020). Di Indonesia sendiri, belum ada data mengenai hubungan resistensi insulin terhadap derajat keparahan COVID-19, khususnya yang menggunakan pemeriksaan HOMA IR. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian

mengenai hal ini, untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara resistensi insulin dengan derajat keparahan COVID-19.

METODE

Desain yang dipakai adalah analitik cross sectional dengan pengambilan data secara prospektif dengan sumber rekam medis. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni 2021 – September 2021 di rawat inap isolasi RSUP Haji Adam Malik Medan. Sampel penelitian adalah pasien yang terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus yang memenuhi kriteria inklusi pasien laki-laki dan perempuan yang berusia ≥ 18 tahun, kelompok COVID-19 derajat sedang, berat, dan kritis, pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus tipe 2 dan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan riwayat asma, PPOK, autoimun, keganasan, dalam kemoterapi, gangguan hati dan ginjal berat, pasien imunokompromais seperti infeksi HIV, pasien yang mengalami pembedahan, trauma, kehamilan, masa nifas.

Peneliti mengumpulkan data berupa usia, jenis kelamin, derajat keparahan COVID-19, kadar gula darah puasa, dan kadar insulin puasa pasien rawat inap COVID-19 di RSUP

Haji Adam Malik Medan. Hasil penelitian diolah dan ditampilkan dalam bentuk grafik dan table. Data yang telah terkumpul diolah dan dianalisis secara univariat, yaitu menganalisa variabel penelitian satu demi satu untuk mendapatkan gambaran proporsi dari seluruh variable yang diteliti. Kemudian untuk menganalisis hubungan antara variabel independent dengan dependent dilanjutkan dengan analisis bivariate, menggunakan uji chi square. Apabila syarat uji chi square tidak terpenuhi maka akan digunakan uji Fisher Exact. Hasil dinyatakan bermakna dengan nilai $p < 0.05$. Semua data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik dan ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini diikuti oleh sebanyak 74 orang subjek penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan resistensi insulin terhadap derajat keparahan COVID-19. Pasien Covid-19 dengan DM tipe 2 pada penelitian ini dijumpai lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dan cenderung pada usia yang lebih tua

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n=74
Jenis kelamin, n(%)	
Laki-laki	42 (56,8)
Perempuan	32 (43,2)
Derajat Covid-19, n(%)	
Sedang	36 (48,6)
Berat	30 (40,5)
Kritis	8 (10,8)
Usia, n(%)	
<20 tahun	0 (0,00)
20 – 30 tahun	0 (0,00)
31 – 40 tahun	6 (8,10)
41 – 50 tahun	7 (9,50)
51 – 60 tahun	28 (37,5)
61 – 70 tahun	23 (31,1)
>70 tahun	10 (13,5)
Skor HOMA-IR, n (%)	

< 2,6	32 (43,2)
2,6 – 3,8	7 (9,50)
>3,8	35 (47,3)
Insulin (IU/ml)	10,29 ± 11,187
KGDP	240,18 ±106,87
KG2PP	290,23 ± 104,320
HbA1c	9,23 ± 1,990
GFR	70,31 ± 30,00
Haemoglobin	13,05 ± 1,879
Leukosit	10253,51 ±5512,17
Trombosit	291500 ± 130724,77
Neutrofil	77,22 ±12,032
Limfosit	14,51 ± 9,852
NLR	9,58 ± 9,392
Monosit	7,52 ± 3,483
Eosinofil	0,44 ±0,889
Basofil	0,20 ± 0,170

Perbedaan Rerata Skor HOMA-IR Berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 dengan DM Tipe 2

Skor HOMA-IR pada pasien COVID-19 derajat sedang yaitu $3,36 \pm 4,49$, skor HOMA-IR pada pasien COVID-derajat berat $7,49 \pm 6,25$, dan skor HOMA-IR pada pasien COVID-19 kritis $14,52 \pm 13,14$. Berdasarkan hasil analisis, diperoleh bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara skor HOMA-

IR dengan derajat keparahan COVID-19 secara statistik, nilai $p < 0,001$. Berdasarkan uji post-hoc diperoleh terdapat perbedaan signifikan secara statistik rerata skor HOMA-IR pada derajat sedang dibandingkan berat dan derajat sedang dibandingkan kritis nilai $p < 0,05$, namun tidak diperoleh perbedaan yang signifikan antara berat dibandingkan derajat kritis nilai $p > 0,05$.

Tabel 2. Perbedaan Rerata Skor HOMA-IR Berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 dengan DM Tipe 2

	Derajat keparahan COVID-19			Nilai p ^a
	Sedang	Berat	Kritis	
Skor HOMA-IR	$3,36 \pm 4,49$	$7,49 \pm 6,25$	$14,52 \pm 13,14$	<0,001

^aUji Kruskal Wallis

Tabel 3. Analisis Post-Hoc Perbedaan rerata skor HOMA-IR berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 dengan DM Tipe 2

Derajat keparahan COVID-19	Nilai p ^b
Sedang vs Berat	<0,001
Sedang vs Kritis	0,001
Berat vs Kritis	0,160

^bUji Post-Hoc Mann-Whitney

Hubungan Skor HOMA-IR Pasien dengan Resistensi Insulin Terhadap Derajat Keparahan COVID-19 dengan DM Tipe 2

Berdasarkan hasil analisis, terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 dengan nilai $p < 0,001$.

Tabel 4. Hubungan Skor HOMA-IR Pasien dengan Resistensi Insulin Terhadap Derajat Keparahan COVID-19 dengan DM Tipe 2

Skor HOMA-IR	Derajat keparahan COVID-19			Total	Nilai p
	Sedang	Berat	Kritis		
<2,6	24 (75,0)	7 (21,9)	1 (3,1)	32 (100,0)	<0,001
2,6 – 3,8	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	7 (100,0)	
>3,8	8 (22,9)	21(60,0)	6 (17,1)	35 (100,0)	
Total	36 (48,6)	30 (40,5)	8 (10,8)	74 100,0)	

Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Pasien dengan Resistensi Insulin Terhadap Derajat Keparahan COVID-19 dengan DM Tipe 2

Berdasarkan hasil analisis, tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara kelompok usia dengan derajat

keparahan COVID-19 dengan nilai $p = 0,642$. Berdasarkan hasil analisis, tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara jenis kelamin dengan derajat keparahan COVID-19 dengan nilai $p = 0,281$.

Tabel 5. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Pasien dengan Resistensi Insulin Terhadap Derajat Keparahan COVID-19 dengan DM Tipe 2

Karakteristik Pasien	Derajat keparahan COVID-19 n(%)			Total	Nilai p
	Sedang	Berat	Kritis		
Usia					
31-40 tahun	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	6 (100,0)	0,642
41-50 tahun	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,00)	7 (100,0)	
51-60 tahun	13 (46,4)	14 (50,0)	1 (3,6)	28 (100,0)	
61-70 tahun	13 (56,5)	7 (30,4)	3 (13,0)	23 (100,0)	
>70 tahun	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	10 (100,0)	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	22 (52,4)	17 (40,5)	3 (7,1)	42 (100,0)	0,281
Perempuan	14 (43,8)	13 (40,6)	5 (15,6)	32 (100,0)	
Total	36 (48,6)	30 (40,5)	8 (10,8)	74 (100,0)	

Sebagai gangguan metabolisme komorbiditas yang penting, diabetes yang ditandai dengan hiperglikemia telah ditemukan dapat menurunkan regulasi respon imun dan meningkatkan inflamasi (Varikasuvu et al., 2021). DM menghambat kemotaksis neutrofil,

fagositosis, dan pembunuhan mikroba intraseluler. Penurunan imunitas adaptif yang ditandai dengan keterlambatan awal aktivasi imunitas yang dimediasi sel Th1 dan respon hiperinflamasi yang terlambat sering diamati

pada pasien dengan diabetes (Muhammad, 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 secara statistik (nilai $p < 0,001$). Sejalan dengan hal ini, Finucane dan Davenport di Irlandia melaporkan bahwa derajat keparahan COVID-19 dipengaruhi salah satunya oleh resistensi insulin (Finucane and Davenport, 2020). Namun demikian, bagaimana IR dapat mempengaruhi derajat COVID-19 itu sendiri dan data mengenai hubungan antara IR dan COVID-19 masih sangat terbatas. Selain itu, belum ada penelitian yang menggunakan HOMA-IR untuk mengukur resistensi insulin pada pasien COVID - 19. Govendar et al. menyatakan bahwa terdapat hipotesis adanya pengikatan virus ke ACE2 meningkatkan Ang II yang menjadi penyebab utama dalam sinergi IR dan penyakit kardiovaskular. Pada mulanya, ACE2 akan mengatur tekanan darah dengan mengubah Ang II menjadi Ang (1-7), sehingga akan menurunkan IR, stres oksidatif, dan meningkatkan aktivitas GLUT4. Namun, pada infeksi COVID-19, ekspresi ACE2 akan menurun dan mengakibatkan aktivitas Ang II yang berlebihan sehingga akan terjadi IR, stres oksidatif, peradangan, hipertensi, dan disfungsi jantung. Pada individu obesitas dan diabetes, ditemukan adanya peningkatan inflamasi, yang menginduksi IR dan sebaliknya. Karena infeksi COVID-19 ditandai dengan respons inflamasi yang berlebihan, koeksistensinya dengan obesitas dan diabetes dapat menyebabkan hiperinflamasi dan hasil yang parah/fatal karena inflamasi yang telah ada sebelumnya. COVID-19 sebagai penyakit pernapasan, juga menyebabkan infiltrat di paru-paru di antara individu diabetes dan obesitas sehingga meningkatkan kerentanan pasien terhadap cedera paru-paru akibat IR. Dengan demikian, IR pada diabetes mellitus sendiri akan menyebabkan peradangan kronis dan hiperinsulinemia yang selanjutnya menjadi disfungsi paru. Hal ini menunjukkan bahwa IR dapat menjadi fasilitator kunci antara diabetes

melitus dan COVID-19 (Govender et al., 2021).

Mukherjee et al. di Amerika Serikat melaporkan adanya peningkatan resistensi insulin dalam dua hari sebelum kecurigaan klinis *ventilator-associated pneumonia* (VAP) untuk pasien kritis dengan protokol kontrol glikemik. Perubahan ini terjadi meskipun telah dilakukan protokol untuk mempertahankan euglikemia. Hal ini menunjukkan bahwa *marker* resistensi insulin dapat memberikan informasi yang berguna secara klinis untuk melakukan diagnosis awal VAP. Stres hiperglikemia dimediasi oleh IR yang diinduksi stress (*stress-induced*) dan dipromosikan oleh peningkatan hormon stres, sitokin pro-inflamasi, dan stres oksidan setelah trauma berat. Hiperglikemia yang disebabkan oleh IR yang diinduksi stres berhubungan dengan infeksi dan kematian pada pasien kritis. Hiperglikemia berkontribusi langsung terhadap stres oksidatif pada tingkat sel dan mendorong aktivasi jalur sinyal intraseluler klasik dan fase akut. Peningkatan akut dalam konsentrasi glukosa darah sangat pro-inflamasi dan mengubah neutrofil, fungsi endotel, trombosit, dan mitokondria yang menyajikan antigen secara signifikan, semua kemungkinan berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas infeksi pada pasien (Mukherjee et al., 2014).

Secara global, diperkirakan 19,3% orang berusia 65-99 tahun (135,6 juta, 95% CI: 107,6-170,6 juta) hidup dengan diabetes (Sinclair et al., 2020), dimana diabetes itu sendiri diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi COVID-19. Dalam meta-analisis dari 8 penelitian di Cina untuk menilai prevalensi penyakit penyerta pada 46.248 pasien yang terinfeksi COVID-19, ditemukan bahwa usia rata-rata 46 tahun (51,6%) laki-laki, dan diabetes mellitus adalah penyakit penyerta yang paling umum kedua (8%) setelah hipertensi (17 %) dan lebih tinggi dari penyakit kardiovaskular (5%) dan pernafasan (2%) (Sinclair and Abdelhafiz, 2020; The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team,

2020). Usia yang lebih tua merupakan salah satu faktor risiko kematian akibat pneumonia COVID-19 (Zhou *et al.*, 2020) dan terjadinya ARDS (Wu *et al.*, 2020). Kerusakan terkait usia dalam fungsi sistem kekebalan juga dapat menjadi faktor penyebab. Sistem imun yang menua ditandai dengan rendahnya tingkat imun dan keadaan inflamasi sistemik kronis atau “*InflammAgeing*” yang ditandai dengan peningkatan *marker* inflamasi seperti IL-6 dan protein C-reaktif dan berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi.

Selain itu, berdasarkan hasil analisis antara kelompok usia dengan derajat keparahan COVID-19 maupun antara jenis kelamin dengan derajat keparahan, ditemukan tidak terdapat adanya hubungan yang signifikan secara statistik, dengan nilai $p = 0,642$ dan $p = 0,281$, secara berurutan. Berlawanan dengan hal ini, Berek *et al.* di Bangladesh melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan lanjut usia (usia ≥ 50 tahun) berada pada risiko lebih tinggi untuk terjadinya derajat COVID-19 yang lebih parah (OR = 2,41, $p < 0,00001$; RR = 3,36, $p = 0,0002$, secara berurutan) (Berek, Aziz and Islam, 2020). Temuan kami yang menunjukkan hasil yang tidak signifikan secara statistik boleh jadi disebabkan oleh karena jumlah sampel yang sedikit.

Sampai dengan saat ini, data dan penelitian mengenai hubungan resistensi insulin terhadap derajat keparahan COVID-19 masih sangat terbatas, terkhususnya dengan menggunakan skor HOMA-IR sebagai parameter IR. Penelitian kami merupakan salah satu yang pertama kali membahas hubungan ini. Sementara itu, Ren *et al.* di Cina menggunakan TyG index untuk mengukur resistensi insulin pada pasien COVID-19, dimana penelitiannya menunjukkan bahwa TyG index berhubungan dengan derajat keparahan dan morbiditas pada pasien COVID-19 (Ren *et al.*, 2020)

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang signifikan antara skor HOMA-IR dengan derajat keparahan COVID-19 secara statistik.

REFERENSI

1. Berek, M. A., Aziz, M. A. and Islam, M. S. (2020) ‘Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases’, *Heliyon*, 6(12), pp. 1–24. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
2. De Lorenzo, A., Escobar, S. and Tibiriçá, E. (2020) ‘Systemic endothelial dysfunction: A common pathway for COVID-19, cardiovascular and metabolic diseases’, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(8), pp. 1401–1402. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.007.
3. Finucane, F. M. and Davenport, C. (2020) ‘Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection?’, *Frontiers in Public Health*, 8(May), pp. 1–5. doi: 10.3389/fpubh.2020.00184
4. Gierach, M., Gierach, J. and Junik, R. (2014) ‘Insulin resistance and thyroid disorders’, *Endokrynologia Polska*, 65(1), pp. 70–76. doi: 10.5603/EP.2014.0010.
5. Govender, N. *et al.* (2021) ‘Insulin resistance in COVID-19 and diabetes’, *Primary Care Diabetes*, 15(4), pp. 629–634. doi: 10.1016/j.pcd.2021.04.004.
6. Muhammad, I. D. (2020) ‘Mekanisme Potensial Peningkatan Derajat Keparahan Infeksi COVID-19 – Diabetes Mellitus’, *Wellness and Healthy Magazine*, 3(1), pp. 309–313. Available at: <https://wellnes.journalpress.id/wellnes>.
7. Mukherjee, K. *et al.* (2014) ‘Insulin resistance increases before ventilator-associated pneumonia in euglycemic trauma patients’, *Surgical Infections*, 15(6), pp. 713–720. doi: 10.1089/sur.2013.164.
8. Ren, H. *et al.* (2020) ‘Association of

- the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19', *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12933-020-01035-2
9. Sinclair, A. *et al.* (2020) 'Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, p. 108078. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078.
 10. Sinclair, A. J. and Abdelhafiz, A. H. (2020) 'Age, frailty and diabetes – triple jeopardy for vulnerability to COVID-19 infection', *EClinicalMedicine*, 22, pp. 8–9. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100343.
 11. Tam, C. S. *et al.* (2012) 'Defining Insulin Resistance From Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamps', *Diabetes Care*, 35(7), pp. 1605–1610. doi: 10.2337/dc11-2339.
 12. Varikasuvu, S. R. *et al.* (2021) 'Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality', *Primary Care Diabetes*, 15(1), pp. 24–27. doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.015.
 13. Wu, C. *et al.* (2020) 'Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China', *JAMA Internal Medicine*, 180(7), p. 934. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 14. Zhou, F. *et al.* (2020) 'Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study', *The Lancet*, 395(10229), pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.