

HUBUNGAN KONTROL GLIKEMIK DENGAN KOMPLIKASI MIKROVASKULAR PADA PASIEN DIABETES MELITUS: *LITERATURE REVIEW*

Wenny Anugraini^{1*}, Yanuar Primanda²

¹⁻²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah
Yogyakarta

Email Korespondensi: w.anugraini.fkik25@mail.umy.ac.id

Disubmit: 24 Januari 2026 Diterima: 15 Agustus 2026 Diterbitkan: 01 September 2026
Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i9.24743>

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a global health problem with a continuously increasing prevalence, significantly contributing to morbidity, mortality, and the economic burden due to chronic complications, particularly microvascular complications. Glycemic control is a key component in diabetes management and is commonly evaluated thru HbA1c and other glycemic parameters. This literature review aims to analyze the relationship between glycemic control and microvascular complications in patients with diabetes mellitus. A literature search was conducted on the PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases for English articles from 2020-2025 with cohort and cross sectional study designs. The selection and critical appraisal process using JBI tools resulted seven articles that met the inclusion criteria. The synthesis results show that glycemic control in this case HbA1c is an indicator associated with microvascular complications (diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy) across populations and study designs.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Glycemic Control, Hba1c, Microvascular Complications.*

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat dan berkontribusi signifikan terhadap morbiditas, mortalitas, serta beban ekonomi akibat komplikasi kronik, khususnya komplikasi mikrovaskular. Kontrol glikemik menjadi komponen utama dalam manajemen diabetes dan umumnya dievaluasi melalui HbA1c serta parameter glikemik lainnya. Literatur review ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kontrol glikemik dan komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes melitus. Penelusuran literatur dilakukan pada database PubMed, Scopus, dan ScienceDirect untuk artikel berbahasa Inggris periode 2020-2025 dengan study kohort dan *cross sectional* studi. Proses seleksi dan *critical appraisal* menggunakan *tools* JBI menghasilkan tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil sintesis menunjukkan bahwa kontrol glikemik dalam hal ini HbA1c menjadi indikator yang berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik) lintas populasi dan desain studi.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Kontrol Glikemik, Hba1c, Komplikasi Mikrovaskular.
PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat dan memberikan dampak signifikan terhadap morbiditas, mortalitas, serta beban ekonomi sistem kesehatan di berbagai negara (Mishriky et al., 2022). Peningkatan kasus diabetes melitus tipe 2 secara global berkaitan erat dengan buruknya pengendalian glikemik dan lamanya durasi penyakit, yang secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kronik, khususnya komplikasi mikrovaskular (Shillah et al., 2024). Komplikasi diabetes melitus, khususnya komplikasi mikrovaskular, berkontribusi besar terhadap penurunan kualitas hidup pasien dan peningkatan biaya pelayanan kesehatan jangka panjang (Ewid et al., 2023). Kondisi ini menegaskan bahwa diabetes melitus tidak hanya menjadi masalah klinis individual, tetapi juga tantangan kesehatan masyarakat yang memerlukan strategi pengendalian berbasis bukti ilmiah (Merid et al., 2024).

Penelitian terkini menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang buruk berkaitan dengan prognosis jangka panjang yang lebih buruk serta peningkatan risiko komplikasi kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Ali et al., 2023). Oleh karena itu, pencapaian target glikemik menjadi indikator penting keberhasilan terapi sekaligus upaya preventif terhadap komplikasi mikrovaskular (Sun et al., 2021). Komplikasi mikrovaskular diabetes melitus meliputi retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik yang muncul akibat kerusakan progresif pembuluh darah kecil (Confederat et al., 2024). Komplikasi ini menimbulkan beban klinis yang signifikan karena berhubungan dengan gangguan penglihatan, penurunan fungsi ginjal, nyeri neuropatik, hingga

peningkatan risiko amputasi (Ali et al., 2023). Secara patofisiologis, hiperglikemia kronik memicu stres oksidatif, disfungsi endotel, pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), serta aktivasi jalur poliol dan protein kinase C yang mempercepat kerusakan mikrovaskular (Zurita Paredes et al., 2025). Proses inflamasi kronik dan gangguan mikrosirkulasi selanjutnya memperburuk progresivitas komplikasi meskipun kontrol glikemik telah diupayakan (Blaibel et al., 2024).

Berbagai studi observasional dan kohort dalam lima tahun terakhir menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kontrol glikemik yang buruk dan meningkatnya kejadian komplikasi mikrovaskular pada pasien DM tipe 2 (Merid et al., 2024). Meta analisis uji klinis juga melaporkan bahwa kontrol glikemik intensif dapat menurunkan progresivitas retinopati dan nefropati, meskipun manfaatnya terhadap neuropati masih bervariasi (Sun et al., 2021). Perbedaan hasil penelitian dipengaruhi oleh faktor individu seperti usia dan durasi diabetes melitus, faktor klinis seperti hipertensi dan dislipidemia, serta faktor sistem pelayanan kesehatan (Negussie et al., 2024). Oleh karena itu, *literature review* yang komprehensif menjadi penting untuk mensintesis bukti terkini guna memperjelas kekuatan hubungan kontrol glikemik dan komplikasi mikrovaskular serta implikasinya bagi praktik klinis dan kebijakan kesehatan.

TINJAUAN PUSTAKA

Kontrol glikemik merupakan komponen utama dalam manajemen diabetes melitus dan umumnya dievaluasi melalui indikator klinis seperti HbA1c, glukosa darah puasa, dan glukosa postprandial (Haq et al.,

2025). Secara fisiologis, pengendalian glukosa darah ditujukan untuk mengurangi dampak hiperglikemia persisten yang berkontribusi terhadap terjadinya kerusakan pembuluh darah dan mempercepat perkembangan komplikasi diabetes melitus (Blaibel et al., 2024).

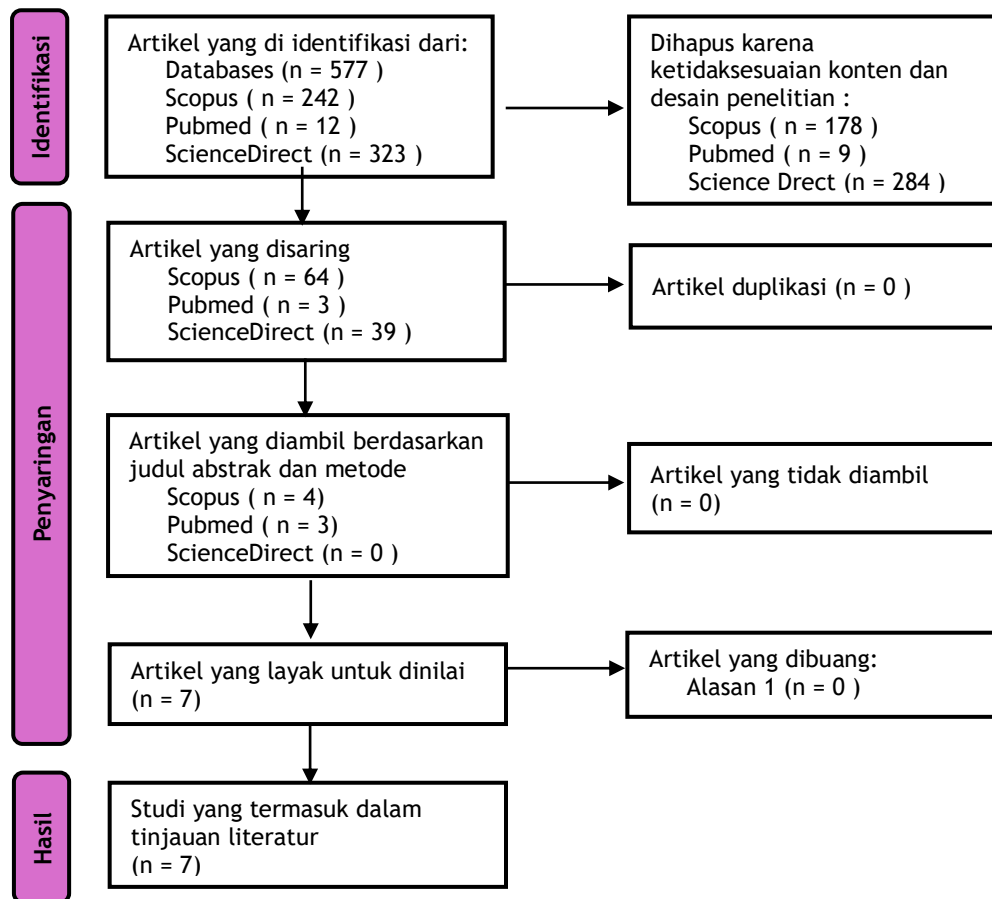
METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* karena sesuai untuk mengintegrasikan hasil penelitian sebelumnya, mengidentifikasi pola, kesenjangan, dan praktik terbaik dalam bidang diabetes berbasis bukti (*evidence-based practice*) (Snyder, 2019). Proses pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran literatur ilmiah dari berbagai sumber terutama jurnal internasional. Database yang digunakan meliputi Scopus, PubMed dan ScienceDirect, dengan kata kunci pencarian meliputi "*diabetes mellitus*" AND "*Glycemic Control*" OR "*Blood Glucose Control*" AND "*Microvascular Complications*". Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris yang terbit antara tahun 2020 hingga 2025, merupakan jurnal *all open access*. *Subject area* yang digunakan adalah *nursing*. Hanya artikel yang menyajikan hasil penelitian asli (data primer atau data sekunder yang dianalisis secara mandiri) yang membahas kontrol glikemik, HbA1c, dan komplikasi

mikrovaskuler. Dengan kriteria eksklusi artikel yang di bawah tahun 2015 dan tidak membahas kontrol glikemik, HbA1c, dan komplikasi mikrovaskuler. Artikel yang tidak *all open access* dan artikel yang bersifat review tidak diambil dalam pembuatan *literature review* ini.

Setelah memasukkan kata kunci dan memilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi terpilih 577 artikel. Karena konten dan desain penelitian yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian, sebanyak 471 artikel tidak diikuti sertakan dan terpilih 106 artikel.

Dari 106 artikel, akan dipilih menjadi data ekstraksi atau artikel utama yang ditelaah dalam *literature review* ini, metode yang digunakan dengan membaca abstrak, dan hasil penelitian lalu dilakukan adalah *critical appraisal*. *Critical appraisal tools* yang digunakan yaitu JBI. *Tools* JBI digunakan sebagai *critical appraisal* dengan cara memilih checklist yang sesuai dengan desain penelitian, kemudian menilai setiap artikel secara sistematis berdasarkan kriteria metodologis yang tercantum dalam checklist tersebut (JBI, 2020). Penilaian dilakukan dengan membaca teks lengkap dan menjawab setiap item menggunakan kategori yes, no, unclear, atau not applicable. Hasilnya terpilih 7 jurnal yang akan dimasukkan ke dalam sintesis literatur atau pembahasan



Gambar Bagan 1. PRISMA Alur Pencarian Artikel

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Hasil *Critical Appraisal* Menggunakan *Tools* JBI

1. Cohort studies											
Sitasi	Pertanyaan										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Kofod et al., (2025)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
Suh et al., (2023)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	Y
Lachin et al., (2022)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
Kim et al., (2021)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
2. Cross Sectional Studies											
Sitasi	Pertanyaan										
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Raposo-López et al., (2024)	Y	Y	Y	Y	U	N	Y	Y			
Wakasugi et al., (2021)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			
Wu et al., (2024)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			

Keterangan: Y = yes, N = no, U = unclear, atau N/A = not applicable.

Dari hasil *critical appraisal* menggunakan JBI tools terpilih 7 artikel yang dijadikan artikel utama. Dari 7 artikel, 4 diantaranya merupakan studi kohort (Kofod et al., 2025; Suh et al., 2023; Lachin et al., 2022; Kim et al., 2021) dan 3 merupakan Cross sectional studi (Raposo-López et al., 2024; Wakasugi et al., 2021; Wu et al., 2024). Dan dilihat dari asal negara bahwa penelitian mengenai

hubungan kontrol glikemik dengan komplikasi mikrovaskuler ini telah dilakukan diberbagai benua seperti Asia Suh et al., (2023) dan Kim et al., (2021) Korea Selatan, Wakasugi et al., (2021) Jepang, Wu et al., (2024) Taiwan. Benua Eropa Kofod et al., (2025) Denmark dan Raposo-López et al., (2024) Spanyol dan Benua Amerika Lachin et al., (2022) Amerika Serikat.

Tabel 2. Hasil *Literature Review*

N o	Penulis, Tahun dan Negara	Judul	Desain Studi	Populasi dan Sampel	Hasil Utama	Kesimpulan
1	Kofod et al., (2025) Denmark	<i>The Association Between Hemoglobin A1c and Complications Among Individuals With Diabetes and Severe Chronic Kidney Disease</i>	Kohort retrospektif berbasis registri nasional (<i>nationwide registry-based cohort study</i>)	Total 27113 individu ≥ 18 tahun dengan diabetes dan CKD berat antara tahun 2010-2022.	Penelitian ini menunjukkan bahwa risiko <i>major adverse cardiovascular events</i> (MACE) meningkat signifikan pada HbA1c ≥ 7.2 % dan < 5.8 % dibanding referensi 6.3-6.6 %. Risiko komplikasi mikrovaskuler meningkat pada HbA1c ≥ 7.2 % - Risiko rawat inap akibat hipoglikemia meningkat pada HbA1c ≥ 6.7 %.	Dalam studi kohort ini, ditemukan hubungan yang kuat antara kadar HbA1c dan komplikasi pada individu dengan diabetes dan CKD berat. Kadar HbA1c dan MACE (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>) memiliki hubungan yang saling mempengaruhi, dengan risiko terendah pada kadar HbA1c sekitar 6,3-7,1% (45-54 mmol/mol).

						Lebih lanjut, kadar HbA1c ≥ 7.2 % (55 mmol/mol) dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular, dan kadar HbA1c ≥ 6.3 %. (45 mmol/mol) dikaitkan dengan peningkatan risiko rawat inap akibat hipoglikemia.
2	Suh et al., (2023) Korea Selatan	<i>Association between early glycemic management and diabetes complications in type 1 diabetes mellitus: A retrospective cohort study</i>	<i>Retrospective cohort study</i>	201 anak dan dewasa dengan diagnosis Type 1 Diabetes Mellitus	Nilai HbA1c pada tahun pertama, kedua, dan rata-rata dua tahun awal setelah diagnosis semuanya berkorelasi signifikan dengan nilai HbA1c terkini. HbA1c yang lebih tinggi pada tahun kedua merupakan faktor risiko untuk <i>diabetic ketoacidosis</i> (DKA) dan retinopati. Variabilitas HbA1c yang lebih besar berhubungan dengan komplikasi	Nilai HbA1c awal setelah diagnosis berkaitan erat dengan nilai HbA1c jangka panjang dan risiko komplikasi diabetes pada pasien diabetes melitus tipe 1. Kontrol glikemik yang ketat sejak diagnosis dan pengurangan variabilitas HbA1c dapat membantu mencegah komplikasi diabetes di masa depan.

					mikrovaskul ar lainnya.	
3	(Lachin et al., 2022) Amerika Serikat	<i>Association of Estimated Time-in-Range Capillary Glucose Levels Versus HbA_{1c} With Progression of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial</i>	Analisis kohort retrospektif dari data <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (DCCT), dengan evaluasi hubungan antara <i>estimated Time-in-Range</i> (eTIR) dan HbA _{1c} terhadap risiko komplikasi mikrovaskular	1.441 peserta dengan type 1 diabetes yang direkrut dalam DCCT, termasuk kohort primer (tanpa komplikasi awal) dan kohort sekunder (dengan komplikasi ringan awal), dengan tindak lanjut rata-rata 6,5 tahun	Setelah disesuaikan untuk HbA _{1c} dan kovariat lainnya, eTIR hanya memiliki asosiasi marginal dengan perkembangan retinopati (HR 1,12 per 10% penurunan eTIR; P = 0,042), sedangkan HbA _{1c} secara signifikan terkait dengan risiko perkembangan retinopati dan mikroalbuminuria di sebagian besar model yang dianalisis (HR $\geq 1,19$ per 0,5% kenaikan HbA _{1c} ; P $\leq 0,0002$)	Hubungan antara eTIR dan komplikasi mikrovaskular sebagian besar dijelaskan oleh korelasinya dengan HbA _{1c} . HbA _{1c} tetap menjadi ukuran yang lebih konsisten dan dianjurkan sebagai outcome utama dalam studi komplikasi pada type 1 diabetes dibandingkan eTIR yang diestimasi dari profil glukosa kapiler
4	Raposo-López et al., (2024) Spanyol	<i>Association of remnant cholesterol with glycemic control and presence of</i>	<i>Observational cross-sectional study</i>	383 individu dengan Type 1 Diabetes Mellitus menggunakan sistem monitoring glukosa,	Penelitian ini menunjukkan nefropati diabetik merupakan satu-satunya komplikasi mikrovaskul	<i>Remnant cholesterol</i> berasosiasi secara independen dengan hiperglikemia dan nefropati diabetik

		<i>microvascular complications in individuals with type 1 diabetes mellitus</i>		usia rata-rata 48,3 ± 16,2 tahun, 54,1 % perempuan, nilai <i>remnant cholesterol</i> rata-rata 16 ± 10 mg/dL	ar yang terkait dengan <i>remnant cholesterol</i> > 30 mg/dL (OR 8.93; 95 % CI 2.99-26.62; p < 0.001)	pada individu dengan diabetes tipe 1, menunjukkan bahwa parameter lipid ini mungkin menjadi indikator risiko komplikasi mikrovaskular selain kontrol glikemik murni
5	Wakasugi et al., (2021) Jepang	<i>Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes</i>	<i>exploratory cross-sectional</i>	999 pasien rawat jalan dengan type 2 diabetes, usia ≥30 sampai ≤80 tahun, tidak mengubah terapi antidiabetes selama 6 bulan sebelum penggunaan CGM	CGM-derived metrics (termasuk variasi glukosa intrahari dan antar hari: SD, MAGE, TAR, TIR) berkorelasi signifikan dengan tingkat keparahan retinopati diabetik dan albuminuria	Metode CGM memberikan metrik glukosa tambahan yang terkait dengan komplikasi mikrovaskular pada diabetes tipe 2, terutama albuminuria, metrik CGM dapat menjadi alat penilaian risiko yang melengkapi penilaian HbA1c konvensional
6	Kim et al., (2021) Korea Selatan	<i>Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term</i>	<i>Observational longitudinal cohort study</i>	194 pasien dengan type 2 diabetes melitus baru didiagnosis antara Januari 2011 dan Maret	Selama median follow up 6.53 tahun, terdapat 66 kejadian komplikasi mikrovaskular dan 14 kejadian komplikasi	Pencapaian target HbA1c yang lebih cepat (<3 bulan) terkait dengan kontrol glikemik jangka panjang yang

		<i>Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnose d Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observati onal Study</i>		2013, pasien diklasifika sikan berdasark an waktu mencapai target HbA1c <7.0% (<3 bulan, 3-6 bulan, ≥6 bulan)	makrovaskul ar. Kontrol glikemik yang tahan lama lebih sering tercapai pada kelompok yang mencapai target HbA1c lebih cepat (<3 bulan dan 3-6 bulan) dibanding kelompok ≥6 bulan. Pencapaian target HbA1c yang lebih cepat (<3 bulan) berkaitan dengan risiko komplikasi diabetes yang lebih rendah dibanding dengan kelompok ≥6 bulan.	lebih baik dan penurunan risiko komplikasi diabetes secara keseluruhan pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang baru didiagnosis.
7	Wu et al., (2024) Taiwan	<i>Inter-Relations between Dietary Patterns and Glycemic Control-Related Biomarkers on Risk of Retinopat hy in Type 2 Diabetes</i>	<i>Cross-sectional observati onal study</i>	Pasien dengan diabetes tipe 2. Terdiri dari 136 pasien dengan retinopati diabetik dan 466 pasien tanpa retinopati	HbA1c tinggi (≥8,5%) secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan risiko retinopati. Pada pola diet tinggi protein hewani & makanan olahan atau rendah	Kontrol glikemik yang buruk (HbA1c tinggi) dikaitkan dengan peningkatan risiko retinopati diabetik pada pasien diabetes tipe 2, dan hubungan ini makin

sayuran, HbA1c tinggi menunjukkan n peningkatan risiko diabetik retinopati	diperburuk oleh pola diet yang rendah sayuran serta tinggi protein hewani dan makanan olahan. Diet yang lebih sehat berpotensi mengurangi risiko retinopati diabetes melalui perbaikan kontrol glikemik dan status oksidatif.
---	---

Berdasarkan sintesis terhadap ketujuh jurnal yang dianalisis menunjukkan bahwa semua studi baik kohort maupun cross sectional menunjukkan bahwa kontrol glikemik dalam hal ini HbA1c menjadi indikator yang berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik) lintas populasi dan konteks klinis (Kofod et al., 2025; Suh et al., 2023; Lachin et al., 2022; Kim et al., 2021; Wakasugi et al., 2021; Wu et al., 2024; Raposo-López et al., 2024). Namun, kekuatan prediktif HbA1c tidak hanya ditentukan oleh nilai absolutnya, melainkan juga oleh waktu pencapaian target dan

stabilitas kontrol glikemik sejak fase awal penyakit, yang membentuk metabolic memory dan memengaruhi perjalanan risiko komplikasi jangka panjang (Suh et al., 2023; Kim et al., 2021). Di sisi lain, parameter non HbA1c seperti variabilitas glukosa berbasis CGM dan faktor metabolik non glikemik berperan sebagai prediktor tambahan yang memperkaya stratifikasi risiko, meskipun sebagian besar efeknya tetap berada di bawah dominasi HbA1c sebagai gold standard evaluasi klinis (Lachin et al., 2022; Wakasugi et al., 2021; Raposo-López et al., 2024).

PEMBAHASAN

HbA1c sebagai Prediktor Utama Komplikasi Mikrovaskular

Berdasarkan data ekstraksi, seluruh studi kohort menunjukkan bahwa HbA1c merupakan prediktor paling konsisten terhadap komplikasi mikrovaskular diabetes. Studi kohort

yang dilakukan oleh Kofod et al., (2025) pada populasi diabetes dengan CKD berat menunjukkan hubungan non linear antara HbA1c dan komplikasi, di mana risiko MACE dan komplikasi mikrovaskular meningkat signifikan pada HbA1c

$\geq 7,2\%$, sementara HbA1c terlalu rendah ($< 5,8\%$) juga meningkatkan risiko hipoglikemia. Temuan ini menegaskan bahwa HbA1c mencerminkan keseimbangan antara manfaat kontrol glikemik dan risiko klinis pada populasi rentan. Pada pasien tipe 1 diabetes melitus, Suh et al., (2023) dan Lachin et al., (2022) secara konsisten menunjukkan bahwa HbA1c yang lebih tinggi sejak fase awal penyakit berhubungan dengan peningkatan risiko retinopati, DKA, dan mikroalbuminuria, bahkan setelah penyesuaian kovariat. Kim et al., (2021) memperkuat konsep legacy effect, di mana pencapaian HbA1c target lebih cepat (< 3 bulan) berasosiasi dengan kontrol glikemik jangka panjang yang lebih stabil dan risiko komplikasi yang lebih rendah.

Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wu et al., (2024) kontrol glikemik yang buruk (HbA1c tinggi) dikaitkan dengan peningkatan risiko retinopati diabetik pada pasien diabetes tipe 2, dan hubungan ini makin diperburuk oleh pola diet yang rendah sayuran serta tinggi protein hewani dan makanan olahan. Diet yang lebih sehat berpotensi mengurangi risiko retinopati diabetes melalui perbaikan kontrol glikemik dan status oksidatif. Penelitian yang dilakukan Ali et al., (2023) juga menunjukkan peningkatan HbA1c berhubungan langsung dengan tingginya prevalensi neuropati, retinopati, dan nefropati pada pasien diabetes melitus tipe 2. Temuan tersebut menegaskan bahwa paparan hiperglikemia kronik berperan penting dalam mempercepat kerusakan mikrovaskular melalui mekanisme stres oksidatif, disfungsi endotel, dan aktivasi jalur inflamasi. Penelitian populasi di Afrika oleh Merid et al., (2024) juga memperkuat bukti ini dengan

menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang buruk berasosiasi signifikan dengan komplikasi mikrovaskular pada berbagai kelompok etnis dan sistem layanan kesehatan. Menariknya, hubungan tersebut tetap konsisten bahkan setelah mempertimbangkan faktor komorbid utama seperti hipertensi dan hiperkolesterolemia, yang menegaskan peran independen HbA1c sebagai determinan risiko utama.

Kontrol Glikemik Dini dan konsep *Metabolic Memory*

Studi Suh et al., (2023) secara konsisten menunjukkan bahwa fase awal diabetes merupakan periode kritis yang sangat menentukan risiko terjadinya komplikasi jangka panjang. HbA1c yang lebih tinggi pada tahun-tahun awal setelah diagnosis berkorelasi kuat dengan pola HbA1c jangka panjang serta peningkatan risiko retinopati dan ketoasidosis diabetik (DKA). Temuan ini mengindikasikan bahwa paparan hiperglikemia dini memiliki dampak prognostik yang menetap, bahkan sebelum komplikasi klinis terdeteksi secara nyata. Sebuah studi kohort oleh Kim et al., (2021) menunjukkan bahwa kegagalan mencapai kontrol HbA1c optimal pada fase awal diabetes secara signifikan meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular, meskipun kontrol glikemik membaik pada fase selanjutnya. Fenomena ini konsisten dengan konsep *metabolic memory*, di mana hiperglikemia awal memicu perubahan epigenetik, aktivasi jalur inflamasi, dan stres oksidatif yang bersifat persisten Kim et al., (2021).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sun et al., (2021) menunjukkan bahwa kontrol glikemik intensif berperan dalam menurunkan progresivitas retinopati dan albuminuria, terutama apabila diterapkan pada fase awal

perjalanan penyakit diabetes. Temuan ini mendukung konsep bahwa paparan hiperglikemia yang lebih singkat dapat membatasi kerusakan mikrovaskular yang bersifat *irreversibel*. Namun demikian, manfaat kontrol glikemik intensif terhadap neuropati dilaporkan lebih terbatas, yang kemungkinan berkaitan dengan kompleksitas mekanisme neurodegeneratif dan durasi hiperglikemia sebelumnya. Di sisi lain, bukti terbaru menunjukkan bahwa pencapaian kontrol glikemik yang terlalu cepat dapat memicu perburukan akut komplikasi mikrovaskular, khususnya retinopati. Fenomena ini dijelaskan oleh perubahan hemodinamik dan metabolik yang mendadak pada jaringan yang telah mengalami adaptasi terhadap hiperglikemia kronik, sebagaimana dilaporkan oleh Blaibel et al., (2024).

HbA1c dibandingkan Parameter Glikemik Alternatif

Analisis oleh Lachin et al., (2022) menunjukkan bahwa meskipun *estimated Time-in-Range* (eTIR) memiliki hubungan dengan progresi retinopati diabetik, kekuatan asosiasi tersebut berkurang secara signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap HbA1c. Temuan ini mengindikasikan bahwa variasi glikemik yang tertangkap oleh eTIR sebagian besar mencerminkan kontrol glikemik rata-rata yang telah direpresentasikan oleh HbA1c. Dalam konteks patofisiologi komplikasi mikrovaskular, HbA1c dianggap lebih stabil karena menggambarkan paparan hiperglikemia kronik jangka panjang dibandingkan fluktuasi glukosa jangka pendek. Selain itu, konsistensi dan standarisasi HbA1c dalam praktik klinis dan penelitian epidemiologis memperkuat validitasnya sebagai indikator

prognostik utama. Dengan demikian, meskipun eTIR memberikan wawasan tambahan, HbA1c tetap menjadi parameter yang paling andal dalam memprediksi progresi retinopati.

Sebaliknya, studi Wakasugi et al., (2021) menunjukkan bahwa *metrik continuous glucose monitoring* (CGM) seperti *Mean Amplitude of Glycemic Excursions* (MAGE) dan *Time-in-Range* (TIR) berkorelasi signifikan dengan albuminuria dan retinopati pada pasien diabetes melitus tipe 2. Hasil ini menegaskan bahwa variabilitas glukosa berperan independen terhadap risiko kerusakan mikrovaskular, terlepas dari nilai rata-rata glikemik. Fluktuasi glukosa yang tinggi diketahui memicu stres oksidatif, disfungsi endotel, dan aktivasi jalur inflamasi yang tidak sepenuhnya tercermin oleh HbA1c. Oleh karena itu, parameter CGM mampu menangkap dimensi risiko metabolik yang lebih dinamis dan sensitif terhadap perubahan harian kadar glukosa. Temuan ini mendukung pemanfaatan metrik variabilitas glikemik sebagai pelengkap HbA1c dalam stratifikasi risiko komplikasi mikrovaskular.

Faktor Metabolik Non Glikemik dan Komplikasi Mikrovaskular

Studi yang dilakukan oleh Merid et al., (2024) menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia, hipertensi, anemia, dan proteinuria secara signifikan memperkuat risiko komplikasi mikrovaskular, bahkan pada pasien dengan HbA1c yang relatif terkendali. Temuan ini menegaskan bahwa faktor metabolik, hemodinamik, dan status sistemik pasien berperan sinergis dalam mempercepat kerusakan mikrovaskular. Selain itu, bukti terkini menunjukkan bahwa remnant kolesterol merupakan prediktor independen nefropati diabetik,

terlepas dari kontrol glikemik, menyoroti peran dislipidemia aterogenik dalam kerusakan mikrovaskular ginjal (Raposo-López et al., 2024).

KESIMPULAN

Berdasarkan literatur yang telah diuraikan, kontrol glikemik yang buruk tercermin dari HbA1c tinggi, *time in range* rendah, dan variabilitas glukosa yang meningkat berhubungan kuat dengan peningkatan risiko serta progresivitas komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes melitus. Sebaliknya, pencapaian kontrol glikemik yang optimal dan stabil secara konsisten terbukti menurunkan insidensi serta memperlambat kerusakan mikrovaskular, sehingga menjadi komponen kunci dalam pencegahan komplikasi jangka panjang diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A., Nazia, S., & Khan, B. (2023). Clinical Evaluation of Glycemic Control and Its Role in Diabetic Complication Patterns Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. <https://doi.org/10.53350/pjms20231710160>
- Blaibel, D., James, C., & Fernandez, J. M. (2024). Acute worsening of microvascular complications of diabetes mellitus during rapid glycemic control: The pathobiology and therapeutic implications. *World Journal of Diabetes*. <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i3.311>
- Confederat, L., Stefan, R., & Condurache, M.-I. (2024). Chronic Microvascular Complications in Sulfonylureas-Treated Diabetic Patients: Correlations with Glycemic Control, Risk Factors and Duration of the Disease. *Clinics and Practice*. <https://doi.org/10.3390/clinpract15010007>
- Ewid, M., AlGoblan, A. S., & ElZaki, E. M. (2023). Factors associated with glycemic control and diabetes complications in a group of Saudi patients with type 2 diabetes. *Medicine*. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035212>
- Haq, Z., Hussain, T., & Haq, Z. (2025). Assessment of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Serum Fructosamine as Predictors of Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. <https://doi.org/10.69750/dml.s.02.07.0133>
- JB1. (2020). JBI manual for evidence synthesis. Adelaide: Joanna Briggs Institute. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- Kim, K. J., Choi, J., Bae, J. H., Kim, K. J., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, N. H., Choi, K. M., Baik, S. H., Kim, S. G., & Kim, N. H. (2021). Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observational Study. *Diabetes & Metabolism Journal*, 45(3), 368-378. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0046>
- Kofod, D. H., Carlson, N., Almdal, T. P., Bomholt, T., Torp-Pedersen, C., Nørgaard, K., Svendsen, J. H., Feldt-Rasmussen, B., & Hornum, M.

- (2025). The Association Between Hemoglobin A1c and Complications Among Individuals With Diabetes and Severe Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*, 48(8), 1400-1409.
<https://doi.org/10.2337/dc25-0339>
- Lachin, J. M., Bebu, I., Gao, X., Nathan, D. M., Zinman, B., the Diabetes Control, of Diabetes Interventions, C. T., & Group, C. (DCCT/EDIC) R. (2022). Association of Estimated Time-in-Range Capillary Glucose Levels Versus HbA1c With Progression of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 45(10), 2445-2448.
<https://doi.org/10.2337/dc21-2298>
- Merid, F., Getahun, F., & Esubalew, H. (2024). Diabetic microvascular complications and associated factors in patients with type 2 diabetes in Southern Ethiopia. *Frontiers in Endocrinology*.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1342680>
- Mishriky, B. M., Cummings, D. M., & Powell, J. R. (2022). Diabetes-Related Microvascular Complications - A Practical Approach. *Primary Care*.
<https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.11.008>
- Negussie, Y. M., Sento, M., & Fati, N. M. (2024). Diabetic microvascular complications among adults with type 2 diabetes in Adama, central Ethiopia.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-77183-2>
- Raposo-López, J. J., Tapia-Sanchiz, M. S., Navas-Moreno, V., Arranz Martín, J. A., Marazuela, M., & Sebastian-Valles, F. (2024). Association of remnant cholesterol with glycemic control and presence of microvascular complications in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 224(1), 43-47.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.12.003>
- Shillah, W. B., Yahaya, J. J., Morgan, E. D., & Bintabara, D. (2024). Predictors of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus at regional referral hospitals in the central zone, Tanzania: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 14(1), 5035.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-55556-x>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333-339.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Suh, J., Kim, W. C., Lee, E. Y., Park, H. K., & Choi, S.-H. (2023). Association between early glycemic management and diabetes complications in type 1 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Primary Care Diabetes*, 17(1), 60-67.
<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.12.006>
- Sun, S., Hisland, L., & Grenet, G. (2021). Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised control-trials. *Therapie*.
<https://doi.org/10.1016/j.the rap.2021.10.002>
- Wakasugi, S., Mita, T., Katakami, N.,

- Okada, Y., Yoshii, H., Osonoi, T., Nishida, K., Shiraiwa, T., Torimoto, K., Kurozumi, A., Goshō, M., Shimomura, I., & Watada, H. (2021). Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001923>
- Wu, Y.-J., Hsu, C.-C., Hwang, S.-J., Lin, K.-D., Lin, P.-C., Huang, Y.-F., Lee, C.-H., Chang, C.-I., & Huang, M.-C. (2024). Inter-Relations between Dietary Patterns and Glycemic Control-Related Biomarkers on Risk of Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 16(14), 2274. <https://doi.org/10.3390/nu16142274>
- Zurita Paredes, K. M., Barrionuevo Sasig, M. Y., & Ramirez, A. (2025). Complicaciones Microvasculares en Pacientes con Diabetes de Larga Evolución: Análisis Clínico y Proyecciones Terapéuticas. <https://doi.org/10.61384/r.c.a..v5i3.1334>