

LITERATURE REVIEW: ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISM EFFECT ON RISK EVENTS OF DIABETES MELLITUS

Elvira Yunita¹, Cindy Ernica Putri², Audia Indrian³, Liya Agustin Umar³, Diah Ayu Aguspa Dita^{5*}

¹Department Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu

^{2,3}Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu

⁴Department of Biology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu

⁵Department of Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Bengkulu

[*Email Korespondensi: diahayuaguspadata@unib.ac.id]

Abstract: Association of Genetic Polymorphism Effect on Risk Events of Diabetes Mellitus. *Diabetes is a condition of long-term/chronic metabolic disorders characterized by high blood glucose levels caused by absolute or relative insulin deficiency, β cell dysfunction, insulin resistance or both. Diabetes mellitus is classified into several types, and the most commonly known are type 1 and type 2 diabetes mellitus. Factors associated with the incidence of DM include overweight, central/abdominal obesity, degree of stress, lack of physical activity, hypertension, dyslipidemia, prediabetes condition, smoking, race, ethnicity, age, gender, family history of diabetes mellitus. Genetic factors are known to have an important role in the incidence, course and development of DM. The most common genetic factor that plays a role is Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Genes that are known to have a close relationship with DMT1 include the HLA, CTLA-4, PTPN22, and IL2RA/CD25 genes. In DMT2 there are several genes that play a role such as ABCC8, KCNJ11, PPAR- γ and CALPN10 genes.*

Keywords: *Diabetes, genetic, mellitus, polymorphism, risk*

Abstrak : Hubungan Pengaruh Polimorfisme Genetik Terhadap Risiko Kejadian Diabetes Melitus. *Diabetes adalah suatu keadaan adanya gangguan metabolik yang terjadi jangka panjang/kronis ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah yang disebabkan oleh defisiensi insulin absolut maupun relatif, disfungsi sel β , resistensi insulin atau dapat terjadi keduanya. Diabetes melitus secara diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, dan yang paling umum diketahui adalah diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan angka kejadian DM diantaranya adalah *overweight*, obesitas sentral/abdominal, derajat stress, kurangnya aktifitas fisik, hipertensi, dislipidemia, kondisi prediabetes, merokok, ras, etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus. Faktor genetik diketahui mempunyai peranan yang cukup penting dalam kejadian, perjalanan dan perkembangan penyakit DM. Faktor genetik yang paling umum berperan adalah *Single Nucleotide Polimorphism* (SNP). Gen yang diketahui mempunyai hubungan yang erat dengan DMT1 antara lain gen HLA, CTLA-4, PTPN22, dan IL2RA/CD25. Pada DMT2 terdapat beberapa gen yang berperan yaitu gen ABCC8, KCNJ11, PPAR- γ dan CALPN10.*

Kata Kunci : *Diabetes, genetik, melitus, polimorfisme, risiko*

PENDAHULUAN

International Diabetes Federation (IDF) menyatakan setidaknya terdapat 463 juta individu usia 20-79 tahun hidup sebagai penderita diabetes di seluruh dunia pada tahun 2019 atau sama dengan 9,3% prevalensinya dari total jumlah penduduk dunia pada usia 20-79 tahun (IDF, 2018). Angka kejadian diabetes diperkirakan akan terus meningkat hingga 578 juta individu yang hidup dengan Dm pada tahun 2030 dan mencapai 700 jta pada tahun 2045 (IDF, 2018). Indonesia menempati peringkat ke-7 diantara 10 negara dengan angka kejadian diabetes melitus terbanyak di dunia, yaitu sekitar 10,7 juta orang hidup dengan diabetes dari total seluruh masyarakat Indonesia (IDF, 2018). Indonesia juga menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk kedalam daftar 10 negara dengan penderita DM terbanyak di dunia. Diabetes melitus juga menjadi penyumbang ketiga terbanyak dari seluruh kematian di Indonesia (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan data pada Dinas Kesehatan Provinsi Bengkulu menunjukkan penderita penyakit Dm di kota Bengkulu tahun 2018 mencapai 19.353 orang (Dinkes Provinsi Bengkulu, 2019).

Secara global terdapat 1 dari 11 orang dewasa yang terindikasi menderita DM dan didominasi sekitar 90% diantaranya menderita DM tipe 2 (Zheng *et al.*, 2018). Penderita diabetes melitus umumnya mengeluhkan gejala seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan serta adanya gangguan penglihatan (IDF, 2018). Diabetes adalah suatu keadaan adanya gangguan metabolik yang terjadi jangka panjang/kronis ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah yang disebabkan oleh defisiensi insulin absolut maupun relatif, disfungsi sel β , resistensi insulin atau dapat terjadi keduanya (Cole and Jose, 2020). Diabetes melitus bukan suatu penyakit dengan penyebab tunggal, penyakit ini merupakan beberapa keadaan/kondisi yang dikategorikan dengan kriteria diagnosis tunggal, yaitu keadaan hiperglikemia, merupakan keadaan

akhir dari semua perjalanan akibat ketidakseimbangan metabolik. Faktor risiko kejadian DM diantaranya *overweight*, obesitas sentral/abdominal, derajat stress, kurangnya aktifitas fisik, hipertensi, dislipidemia, kondisi prediabetes, merokok, ras, etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus (Joseph *et al.*, 2021). Diabetes dan komplikasinya merupakan suatu keadaan yang terjadi multifaktorial, terdapatnya interaksi yang kompleks antara lingkungan dengan komponen genetik (Cole and Jose, 2020).

Polimorfisme genomik merupakan suatu yang mengacu pada keberadaan dua atau lebih bentuk varian dari urutan DNA tertentu yang dapat terjadi diantara individu atau populasi yang berbeda. Perubahan suatu urutan DNA yang ditemukan pada populasi umum dengan frekuensi lebih dari 1% disebut juga polimorfisme genetik. Umumnya polimorfisme genetik ini tidak menimbulkan penyakit secara langsung pada individu namun dapat menjadi faktor predisposisi atau faktor risiko timbulnya suatu penyakit (David *et al.*, 2022).

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR), merupakan suatu metode yang dilakukan dengan mengumpulkan, mengidentifikasi, dan mengevaluasi penelitian/artikel yang terkait pada topik tertentu. Literature reviews ini menggunakan beberapa referensi artikel yang relevan dengan hubungan faktor genetik yang berhubungan dengan kejadian diabetes melitus baik tipe 1 maupun tipe 2. Pencarian sumber literatur berfokus pada publikasi ilmiah kedokteran dan kesehatan pada situs pencarian NCBI (Pubmed) dan pencarian Google Scholar. Sumber data sekunder dalam literatur review ini berasal dari literatur yang di publikasikan 5 tahun terakhir, yaitu tahun 2017-2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Epidemiologi dan Patofisiologi DM

International Diabetes Federation (IDF) menyatakan setidaknya terdapat 463 juta individu usia 20-79 tahun hidup sebagai penderita diabetes di seluruh dunia pada tahun 2019 atau sama dengan 9,3% prevalensinya dari total jumlah penduduk dunia pada usia 20-79 tahun (Pouya et al, 2020). *International Diabetes Federation* (IDF) juga memperkirakan prevalensi diabetes melitus pada perempuan sekitar 9% dan laki laki sekitar 9,65% pada tahun 2019 (Pouya et al, 2020). Angka kejadian diabetes diperkirakan akan terus meningkat hingga 578 juta individu yang hidup dengan DM pada tahun 2030 dan mencapai 700 juta pada tahun 2045 (Pouya et al, 2019).

Indonesia menempati peringkat ke-7 diantara 10 negara dengan angka kejadian diabetes melitus terbanyak di dunia, yaitu sekitar 10,7 juta orang hidup dengan diabetes dari total seluruh masyarakat Indonesia (Pouya et al, 2020). Indonesia juga menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk kedalam daftar 20 negara dengan penderita DM terbanyak di dunia. Diabetes melitus (DM) menyumbang sekitar 1,5 juta kematian dari jumlah kematian akibat NCD atau penyakit tidak menular (PTM) (WHO, 2021) dan menyumbang kematian ketiga terbanyak dari seluruh kematian di Indonesia (Kemenkes RI, 2018). Data pada Dinas Kesehatan Provinsi Bengkulu menunjukkan penderita penyakit DM di Kota Bengkulu tahun 2018 mencapai 19.353 orang (Dinkes Provinsi Bengkulu, 2019). Kasus diabetes melitus tipe 2 (DMT2) secara global menyumbang sekitar 90% kasus dari total seluruh angka kejadian diabetes melitus (Goyal dan Jialal, 2021).

Secara global terdapat 1 dari 11 orang dewasa yang terindikasi menderita DM dan didominasi sekitar 90% diantaranya menderita DM tipe 2 (Zheng et al., 2018). *International Diabetic Federation* (IDF) menyatakan pada tahun 2015 sekitar 10% dari total penduduk Amerika diketahui hidup sebagai penderita diabetes, dan 25%

diantaranya adalah mereka dengan usia diatas 65 tahun (IDF, 2019). Patofisiologi penyakit ini disebabkan adanya gangguan fungsi *loop* umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin, sehingga menghasilkan kadar glukosa yang tinggi secara abnormal di dalam darah. Kejadian pada kasus disfungsi sel, sekresi insulin berkurang, membatasi kapasitas dan kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Selain itu, insulin resisten berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan pengambilan glukosa baik di otot, hati, dan jaringan adiposa. Bahkan jika kedua proses berlangsung di awal patogenesis (Garcia et al, 2020).

Schwartz pada 2016 dalam PERKENI (2021a) menyampaikan teori *egregious eleven* atau sebelas hal yang berkontribusi pada pathogenesis DM yang dapat dilihat pada gambar 2.1, yaitu Kegagalan sel beta pankreas, Disfungsi sel alfa pankreas, resistensi sel lemak, gangguan hepas akibat resistensi insulin yang berat dan gluconeogenesis, peningkatan nafsu makan akibat resistensi insulin yang terjadi di otak, perubahan mikrobiota pada kolon, defisiensi GLP-1 dan resistensi hormon GIP, gangguan gen SGLT-2, penurunan sekresi amilin, inflamasi sistemik (Perkeni, 2021a).

Diagnosis dan Komplikasi DM

Diagnosis DM ada beberapa cara dan setiap cara biasanya perlu diulang pada hari kedua untuk mendiagnosis diabetes. Diagnosis DM berdasarkan pemeriksaan dari konsentrasi glukosa darah dan HbA1c berupa pemeriksaan glukosa dengan bahan darah plasma vena dengan cara enzimatik. Penggunaan glukosa darah kapiler dapat dijadikan sebagai pemantauan hasil pemeriksaan atau monitoring glukosa darah mandiri (PERKENI, 2021a). Kriteria diagnosis DM sendiri dapat dilihat pada tabel 1.1. Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi dari kriteria normal atau kriteria DM digolongkan dalam kelompok prediabetes yang dapat dilihat berdasarkan kadar tes laboratorium

darah untuk diagnosis DM pada tabel 2.2.

Diagnosis awal DM sangat penting untuk mencegah komplikasi yang berhubungan dengan DM. komplikasi yang disebabkan oleh DM berupa komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (Martinez dan Zahra, 2022).

a. Komplikasi makrovaskular merupakan penyebab utama kematian orang dewasa dengan DM tipe 2. Komplikasi ini menyebabkan infark miokard, stroke, dan penyakit arteri perifer (Martinez dan Zahra, 2022). Penyakit arteri perifer (PAD) merupakan salah satu komplikasi yang umum dan komorbiditas dari diabetes. Pasien dengan ulkus kaki diabetik memiliki PAD dengan proporsi sekitar 50% dan kemungkinan menderita nyeri iskemik kronis (Papatheodorou et al, 2017). DM tipe 2 dianggap setara dengan penyakit jantung koroner (PJK), karena pasien dengan DM tipe 2 tanpa PJK diketahui memiliki risiko infark miokard. Selain sama seperti diabetes meningkatkan risiko PJK, risiko stroke juga meningkat (risiko relatif 2,0-5,8) dengan risiko wanita lebih tinggi daripada pria. Pasien dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan populasi umumnya memiliki proporsi stroke iskemik yang lebih tinggi (Martinez dan Zahra, 2022).

b. Komplikasi Mikrovaskular dapat menyebabkan kerusakan neurologis (neuropati), visual (retinopati), dan ginjal (nefropati) yang dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan konsekuensi sosial-ekonomi. Sehingga, penting mengidentifikasi faktor-faktor terkait komplikasi mikrovaskular untuk menghentikan konsekuensi ireversibelnya (Seid et al, 2021). Komplikasi berupa neuropati yang paling umum yaitu, distal symmetric polyneuropathy (DSPN) dan CV autonomic neuropathy (CAN) mempengaruhi orang dengan diabetes (Martinez dan Zahra, 2020). Komplikasi selanjutnya berupa retinopati diabetik yang merupakan salah satu komplikasi DM

yang disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa di dalam darah (Wang dan Lo, 2018). Selain itu, penyakit ginjal kronis (CKD) sering terjadi pada pasien dengan DM tipe 1 dan 2 yang terjadi pada 20-40% pasien dengan diabetes. Penyakit ginjal diabetik (DKD) ini didefinisikan dengan adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan/atau peningkatan ekskresi albumin urin selama minimal 3 bulan pada pasien dengan diabetes (Martinez dan Zahra, 2022).

Hubungan Polimorfisme Gen dengan Diabetes Melitus Genetik Pada DMT1

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) merupakan suatu penyakit autoimun karena penghancuran insulin yang diproduksi sel beta pankreas yang dimediasi oleh sel-T yang biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja (ADA, 2020). Angka kejadian DMT1 sangat bervariasi diantara berbagai kelompok etnis. Perbedaan etnis dalam kejadian DMT1 pada anak-anak dapat dikaitkan dengan faktor risiko lingkungan dan genetik (Lee & Hwang, 2019). Kerentanan genetik adalah salah satu penyebab utama DM Tipe 1. Sebagian besar penelitian melaporkan bahwa 50% faktor risiko DMT1 adalah faktor keturunan/herediter (Cerolsaletti, Hao dan Greenbaum, 2019).

Beberapa polimorfisme genetik yang telah dikaitkan dengan perkembangan DM tipe 1 salah satunya alel human leukocyte antigens (HLA) kelas II tertentu pada kromosom 6 dan varian genetik dikaitkan dengan risiko lebih tinggi berkembangnya DM tipe 1 seperti DRB1*03-DQB1*0201, DRB1*04-DQB1*302, dan HLA-B*39, serta PTPN22, IL2RA, dan CTLA-4 mungkin juga berperan pada beberapa individu. Sedangkan yang lain tampaknya bersifat protektif (misalnya, DRB1*1501-DQA1*0102- DQB1*0602). Predisposisi genetik untuk pengembangan DM tipe 1 juga telah dikaitkan dengan polimorfisme tertentu di gen insulin pada kromosom 11. Namun, perlu dicatat bahwa penanda

genetik hanya ada pada 30% hingga 50% pasien dengan DM tipe 1. Selain itu, hanya 50% kembar monozigot dan sekitar 10% kembar dizigotik yang mengalami DM tipe 1, sehingga adanya mutasi genetik saja tidak memprediksi atau menjelaskan etiologi penyakit (DiPiro *et al*, 2020).

Skrining genom yang dilakukan, ditemukan lebih dari 50 daerah non *Human Leukocyte Antigen* (HLA) maupun gen HLA yang telah diidentifikasi pada DMT1 (Cerolsaletti, Hao dan Greenbaum, 2019). Major histocompatibility complex (MHC) adalah sekelompok gen yang mengkode protein esensial untuk sistem imun adaptif untuk mengidentifikasi fragmen yang berasal dari patogen. Kompleks MHC pada manusia disebut kompleks human leukocyte antigen (HLA) yang telah diklasifikasikan menjadi 3 kelas I, II, dan III. Gen MHC kelas I dibagi menjadi dua kelompok: mayor atau klasik (HLA-A, HLA-B, dan HLA-C) dan minor atau non-klasik (HLA-E, HLA-F, dan HLA-G), karena mereka berbeda satu sama lain dalam keragaman genetik, ekspresi, struktur, dan fungsinya (Emadi *et al*, 2020). Locus genetik utama untuk autoimunitas sel dan kerentanan diabetes tipe 1 adalah yang mengkode HLA-DR dan -DQ, dengan kontribusi yang kurang signifikan dari gen yang mengkode HLA kelas I dan HLA-DP. Meskipun genotipe HLA dapat mengidentifikasi sebagian besar orang yang berisiko terkena DM tipe 1, hanya 1 dari 15 (~7%) individu dengan genotipe HLA risiko tertinggi (HLA-DR3/4) menjadi diabetes (ADA, 2019).

Genetik Pada DMT2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis penyakit diabetes yang paling sering/umum terjadi, terdapat sekitar 90% kasus dari seluruh total kasus diabetes di seluruh dunia (IDF, 2021). Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu akibat dari inisiasi ketidakmampuan sel-sel tubuh dalam merespon insulin secara utuh (IDF, 2020). Keadaan ini diawali dengan keadaan resistensi insulin, ketidak-

efektifan kerja hormon, dan terjadinya peningkatan dengan cepat produksi insulin (IDF, 2020). Penyebab terjadi diabetes melitus sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hal yang diduga berhubungan erat dengan kejadian DMT2 diantaranya, *overweight*, obesitas, faktor usia, etnis dan riwayat dalam keluarga (IDF, 2021). Diabetes melitus tipe 2 diyakini sebagai kelainan poligenik yang berkembang sebagai hasil interaksi kompleks antara banyak gen dan faktor lingkungan (Makhzoom *et al*, 2019).

Genetika memainkan peran penting dalam perkembangan DM tipe 2 karena ada pola pewarisan yang kuat. Ratusan mutasi gen telah dikaitkan dengan perkembangan DM tipe 2. Mayoritas mutasi genetik yang terkait dengan DM tipe 2 tampaknya mempengaruhi perkembangan dan fungsi sel, sensitivitas sel terhadap kerja insulin, atau perkembangan obesitas (DiPiro *et al*, 2020). Genome wide association studies (GWAS) menunjukkan bahwa mutasi pada gen KCNJ11, ABCC8, dan INS serta gen pada kromosom 6q24 adalah penyebab paling umum dari DM (Yahaya & Anyebe, 2020).

Hubungan Polimorfisme Gen ABCC8 dengan Diabetes Melitus Tipe 2

ABCC8 terdiri dari 39 ekson yang mengkodekan 1.582 asam amino SUR1 (Franco *et al*, 2020). Mutasi pengaktifan heterozigot pada KCNJ11 atau ABCC8 adalah penyebab paling umum dari diabetes neonatal (NDM). Mutasi ABCC8 (SUR1) lebih sering menyebabkan NDM sementara. Menonaktifkan mutasi ABCC8 dapat menyebabkan hiperinsulinisme kongenital (HI), tetapi sangat jarang mutasi tersebut diwariskan bersama-sama. Gen ABCC8 yang mengkode reseptor sulfonilurea (SUR), yang merupakan subunit pengatur saluran KATP, memainkan peran kunci dalam mengatur sekresi insulin. Saluran KATP adalah hetero-oktamer dan terdiri dari empat protein penyearah ke dalam dari saluran kalium Kir6.2 dan empat subunit pengatur reseptor sulfonilurea. Peningkatan

metabolisme glukosa menghasilkan perubahan ADP/ATP dan menyebabkan penutupan saluran KATP, yang pada gilirannya menginduksi depolarisasi membran dan memicu pembukaan saluran Ca²⁺ yang bergantung pada tegangan, yang merangsang pelepasan insulin. Selain itu, varian pada gen ABCC8 dapat menyebabkan hiperinsulinemia hipoglikemia (HH) karena varian menonaktifkan yang memiliki respon gangguan terhadap magnesium adenosin difosfat- (MgADP-) dimediasi pembukaan saluran. Oleh karena itu, varian pada gen ABCC8 dapat menyebabkan variabel fenotipe: diabetes dan HH, karena efek yang berbeda dari varian pada fungsi saluran (Li *et al*, 2021)

Hubungan Polimorfisme Gen KCNJ11 dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Gen KCNJ11 terletak di 11p15.1 dan mengandung satu ekson yang mengkode protein Kir6.2 yang membentuk bagian dalam saluran ion kalium sensitif terhadap adenosin trifosfat (KATP) dalam sel beta pankreas, dan memainkan peran penting dalam sekresi insulin. Beberapa SNP dari gen KCNJ11 telah terdeteksi, di antaranya, rs5219, yang telah mendapat perhatian lebih karena hubungannya dengan diabetes (Makhzoom *et al.*, 2019). Polimorfisme KCNJ 11 rs5219 disebabkan oleh peralihan guanin menjadi adenin pada kodon 23, menghasilkan substitusi asam glutamat menjadi asam amino lisin dan dengan demikian penghambatan kritis sekresi insulin yang diinduksi glukosa. Perubahan ini mengurangi sensitivitas saluran kalium terhadap molekul ATP, mengakibatkan aktivitas saluran yang berlebihan dan selanjutnya menghambat sekresi insulin (Makhzoom *et al*, 2019). Penurunan sekresi insulin menyebabkan penurunan glukosa yang digunakan oleh jaringan dan terjadi peningkatan produksi glukosa di hati yang menyebabkan hiperglikemia. Kondisi berkepanjangan, sel pankreas tidak lagi untuk mampu memproduksi insulin hingga terjadi DM tipe 2 (Sunita

et al, 2019). Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan pada beberapa populasi di dunia yaitu populasi Asia Barat (Palestina, Israel), Asia Timur (China dan Jepang) dan Eropa Barat (Jerman) serta etnis Serawai Bengkulu didapatkan bahwa frekuensi genotipe KK lebih tinggi pada pasien DMT2 dibandingkan pada non-DM, sehingga frekuensi genotipe KK menunjukkan variasi pada geografis dan bangsa/etnis (Wang *et al.*, 2018; Sunita *et al.*, 2019) . Penelitian lainnya pada populasi Syria yang selaras dengan studi pada populasi kaukasia ditemukannya prevalensi alel K lebih tinggi pada penderita DMT2 dibandingkan non-DM (Makhzoom *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Tinjauan kepustakaan ini menemukan adanya hubungan yang signifikan antara genetik dengan kejadian diabetes melitus, baik diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2, sehingga faktor genetik ini dapat meningkatkan risiko kejadian diabetes. Adapun beberapa gen yang ditemukan dapat berhubungan erat dengan kejadian DM adalah gen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) pada DMT1, Gen ABCC8 dan gen KCNJ11 pada DMT2. Namun, perlu tinjauan lebih lanjut terkait hubungan diabetes melitus dengan gen lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association), 2019. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 42 (1), hal 13-28. Diunduh pada oktober 2022. https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81
- ADA. (2020). Introduction : Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes. Care, 44, 1-2. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint. ADA>.
- Carracher, A.M., Marathe, P.H. and Close, K.L. 2018. International Diabetes Federation 2017. Journal of Diabetes, 10: 353-356.

- <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12644>
- Cerolsaletti, K., Hao, W., & Greenbaum, C. J. (2019). Genetics coming of age in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 42(2), 189-191. <https://doi.org/10.2337/dci18-0039>
- Cole, J.B., Florez, J.C. 2020. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol* 16, 377-390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- David Porubsky, Wolfram Höps, Hufsah Ashraf, PingHsun Hsieh, Bernardo Rodriguez-Martin, Feyza Yilmaz, Jana Ebler, Pille Hallast, Flavia Angela Maria Maggiolini, William T. Harvey, Barbara Henning, Peter A. Audano, David S. Gordon, Peter Ebert, Patrick Hasenfeld, Eva Benito, Qihui Zhu, Charles Lee, Francesca Antonacci, Matthias Steinrücken, Christine R. Beck, Ashley D. Sanders, Tobias Marschall, Evan E. Eichler, Jan O. Korb. 2022. Recurrent inversion polymorphisms in humans associate with genetic instability and genomic disorders. *Cell*. Volume 185: 11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.017>.
- Dinas Kesehatan Provinsi Bengkulu. 2019. Laporan Kinerja OPD E-Renggar Dinas Kesehatan Provinsi Bengkulu. Diakses pada 21 Oktober 2022. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjA6cCnvtb8AhX6x3MBHdPiDt0QFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Ffe-renggar.kemkes.go.id%2Ffile_performance%2F1-260012-2tahunan-958.pdf&usg=AOvVaw3aI82_wkJcV89t_rCIKJ5J
- DiPiro J.T., & Yee G.C., & Posey L, & Haines S.T., & Nolin T.D., & Ellingrod V(Eds.), (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577§ionid=248126979>
- De Franco, E., Saint-Martin, C., Brusgaard, K., Knight Johnson, A. E., Aguilar-Bryan, L., Bowman, P., ... & Flanagan, S. E. (2020). Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Human mutation*, 41(5), 884-905. <https://doi.org/10.1002/humu.23995>.
- García Adriana Sánchez, René Rodríguez-Gutiérrez, Leonardo Mancillas-Adame, Victoria González-Nava, Alejandro Díaz González-Colmenero, Ricardo Cesar Solis, Neri Alejandro Álvarez-Villalobos, José Gerardo González-González. 2020. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*, vol. 2020, Article ID 4678526, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/4678526>
- Goyal R, Jialal I, Castano M. Diabetes Mellitus Type 2 (Nursing) [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568737/>
- International Diabetes Federation Atlas. 2018. Brussels: International Diabetes Federation;
- International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. 2019. Diabetes Research and Clinical Practice. Vol 162. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108086>.

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. 2021. Brussels.
- Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, Di Palo KE, Golden SH, Sperling LS. 2021. on behalf of the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e722–e759. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000001040>
- Kemenkes RI. (2018). Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018. In Riset Kesehatan Dasar 2018.
- Lee, H. S., & Hwang, J. S. (2019). Genetic aspects of type 1 diabetes. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 24(3), 143. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1231-2>
- Li, M., Han, X., & Ji, L. (2021). Clinical and Genetic Characteristics of ABCC8 Nonneonatal Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9479268>
- Makhzoom, O., Kabalan, Y., & Al-Quobaili, F. 2019. Association of KCNJ11 rs5219 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a population of Syria: a case-control study. *BMC Medical Genetics*, 20(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0846-3>
- Martinez, L. C., Zahra, T., & Diabet, E. M. J. 2022. Chronic Complications of Diabetes. *EASD* 2022, 95.
- Perkeni, P. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia.
- Pouya Saeedi, Paraskevi Salpea, Suvi Karuranga, Inga Petersohn, Belma Malanda, Edward W. Gregg, Nigel Unwin, Sarah H. Wild, Rhys Williams. 2020. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the
- Seid, M. A., Akalu, Y., Gela, Y. Y., Belsti, Y., Diress, M., Fekadu, S. A., ... & Getnet, M. (2021). Microvascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Dessie town hospitals, Ethiopia. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00704-w>
- Wang, W., & Lo, A. C. (2018). Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>
- WHO. (2021). Noncommunicable Disease. Noncommunicable Disease Country Profiles.
- Yahaya, T. O., & Anyebe, D. A. (2020). Genes predisposing to neonatal diabetes mellitus and pathophysiology: Current findings. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 13(4), 543-553. <https://doi.org/10.3233/NPM-190353>
- Zheng, Y., Ley, S. & Hu, F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 14, 88–98 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>