

ARTIKEL PENELITIAN

Scoping Review: Pengaruh Kadar Gula Darah tidak Terkontrol terhadap Komplikasi Makrovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2Nabila Maharani Suryanegara,¹ Yani Dewi Suryani,² Nuzirwan Acang³¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,³Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung**Abstrak**

Diabetes melitus (DM) tipe 2 adalah gangguan metabolik karena tubuh mampu menghasilkan insulin, namun tidak dalam kadar normal atau tidak dapat berespons terhadap efek insulin (resistensi insulin) sehingga menyebabkan hiperglikemia. Jika kadar gula darah tidak dikontrol dengan baik maka akan dapat menyebabkan komplikasi kronis berupa mikrovaskular seperti penyakit mata, neuropati dan nefropati, serta makrovaskular seperti penyakit arteri koroner, arteri perifer, dan serebrovaskular. Pada tahun 2013, riset menunjukkan prevalensi penderita DM di Indonesia tinggi, terutama di Provinsi Sulawesi Tengah. Tujuan penelitian ini mengetahui komplikasi makrovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan kadar gula darah tidak terkontrol. Metode penelitian *scoping review* dengan mengidentifikasi, menganalisis, dan mengevaluasi suatu karya tulis ilmiah yang diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir yang dilakukan selama September–Desember 2020. Pencarian sistematis dilakukan melalui situs *database PubMed, Springer Link, dan ProQuest*. Sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi serta dilakukan skrining menggunakan kriteria kelayakan pada PRISMA dan disajikan dalam bentuk tabel hasil penelitian berisi uraian sembilan artikel penelitian yang telah di-*review*. Simpulan: sembilan artikel menyatakan terdapat pengaruh kadar gula darah tidak terkontrol terhadap kemunculan komplikasi makrovaskular berupa penyakit arteri koroner, arteri perifer, dan serebrovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. Kadar gula darah tidak terkontrol berkaitan dengan pembentukan plak aterosklerosis serta gangguan fungsi endotel sehingga pasien dengan miokardial infark, gangren, dan iskemik strok merupakan presentasi yang umum pada pasien dengan kadar gula darah tidak terkontrol.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, kadar gula darah tidak terkontrol, komplikasi makrovaskular**Scoping Review: the Effect of Uncontrolled Blood Sugar Levels on Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus Patients****Abstract**

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder because the body can produce insulin, but not at normal levels, or cannot respond to the effects of insulin (insulin resistance), causing hyperglycemia. If blood sugar levels have not properly controlled, it can lead to chronic complications in the form of microvascular diseases such as eye diseases, neuropathy, and nephropathy, and macrovascular diseases such as coronary artery disease, peripheral arteries, and cerebrovascular. In 2013, research showed the high prevalence of DM sufferers in Indonesia, especially in the province of Central Sulawesi. The objective of this study was to determine macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients with uncontrolled blood sugar levels. Scoping review research method by identifying, analyzing, and evaluating a scientific paper published in the last ten years, conducted in September–December 2020. Systematic searches through PubMed, Springer Link, and ProQuest database sites. Following inclusion criteria and no exclusion criteria, screening was carried out using the eligibility criteria at PRISMA and presented in the form of a research table containing a reviewed descriptions of nine research articles. Conclusion: nine research articles stated an effect of uncontrolled blood sugar levels on the appearance of macrovascular complications, such as coronary artery disease, peripheral arteries, and cerebrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Uncontrolled blood sugar levels were associated with atherosclerotic plaque formation and impaired endothelial function. Myocardial infarction, gangrene, ischemic stroke are common presentations in patients with uncontrolled blood sugar levels.

Keywords: Macrovascular complications, type 2 diabetes mellitus, uncontrolled blood sugar levels

Received: 21 January 2021; Revised: 19 May 2021; Accepted: 24 May 2021; Published: 31 July 2021

Koresponden: Nabila Maharani Suryanegara. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Jawa Barat, Indonesia. *E-mail:* suryanegarabela@gmail.com

Pendahuluan

Menurut *International Diabetes Federation*, diabetes melitus (DM) merupakan penyakit tubuh tidak dapat memproduksi atau tidak dapat menggunakan insulin. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas, memungkinkan glukosa dari makanan memasuki sel yang kemudian diubah menjadi energi agar jaringan dapat berfungsi dengan baik.¹

International Diabetes Federation menunjukkan penderita DM pada orang dewasa di seluruh dunia berjumlah 382 juta orang (8,3%) dan jumlah orang dengan penyakit DM diperkirakan akan meningkat dalam waktu kurang dari 25 tahun sebanyak lebih dari 592 juta orang. Namun, dengan 175 juta kasus yang saat ini tidak terdiagnosis, jumlah besar penderita DM tidak menyadari bahwa mereka mengalami komplikasi.¹

Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 didapatkan prevalensi penderita DM pada usia 15 tahun ke atas di Indonesia sebesar 6,9%. Prevalensi terbesar terdapat di Provinsi Sulawesi Tengah mencapai 3,7%.²

Orang dengan DM berisiko meningkatkan sejumlah masalah kesehatan yang dapat merugikan dan mengancam jiwa. Peningkatan kadar gula darah atau kadar gula darah yang tidak terkontrol dapat mengarah pada penyakit serius yang memengaruhi jantung dan pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf.¹

Komplikasi DM dibagi menjadi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular terjadi apabila terdapat kerusakan pada pembuluh darah yang berukuran besar, termasuk penyakit kardiovaskular, stroke dan ketidakmampuan dalam mengalirkan aliran darah ke kaki. Komplikasi mikrovaskular terjadi apabila terdapat kerusakan pada pembuluh darah yang berukuran kecil, seperti pada ginjal, mata, dan saraf.³

Kemunculan komplikasi ini disebabkan oleh peningkatan viskositas darah akibat hiperglikemia yang nantinya akan mengarah pada induksi stres oksidatif dan aktivasi faktor transkripsi NFκB sehingga menyebabkan jejas pada endotel dan aktivasi mediator inflamasi yang berujung pada pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah besar maupun kecil. Komplikasi akibat diabetes adalah penyebab utama disabilitas, penurunan kualitas hidup, dan kematian.^{4,5}

Penderita DM tipe 2 memiliki risiko kejadian penyakit kardiovaskular yang sangat tinggi sehingga penting untuk ditindaklanjuti.⁶ Menurut laporan WHO diperkirakan 17,3 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2008, mewakili 30% kematian global.⁷ Kaki penderita DM tipe 2 juga memiliki potensi seperti ulserasi akibat destruksi dari jaringan terkait kelainan pembuluh darah perifer yang merupakan komplikasi gejala *peripheral arterial disease* (PAD).⁸ Angka kejadian ulkus kaki berkisar 2–10% pasien diabetes melitus.⁸ Selain itu, penyumbatan aliran pembuluh darah di otak

akibat plak merupakan salah satu risiko kemunculan stroke iskemik pada pasien DM tipe 2. Penyakit serebrovaskular menyebabkan 20% kematian pada pasien diabetes.⁹

Dari hasil penelitian Satriawibawa dan Saraswati⁶ pada tahun 2014, pada individu yang diteliti didapatkan hasil bahwa prevalensi angka kejadian komplikasi kronis DM tipe 2 sebesar 81,2%.

Terdapat bukti bahwa kontrol glukosa, lipid, dan tekanan darah yang intensif pada pasien dengan penyakit DM tipe 2 yang baru didiagnosis dikaitkan dengan penurunan risiko komplikasi makrovaskular.¹⁰ Beberapa studi penting seperti *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) telah menunjukkan bahwa kontrol kadar gula darah yang ketat dapat menghasilkan pengurangan relatif 10% peristiwa makrovaskular.¹¹ Oleh karena itu, sangat penting bagi pasien penderita DM tipe 2 untuk melakukan pengobatan serta kontrol kadar gula darah yang teratur.

Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Dilakukan *review* pada artikel-artikel penelitian yang terpilih dengan beberapa langkah sebagai berikut: 1. pencarian data dengan pencarian pada tiga *database*, yaitu *PubMed*, *Springer Link*, dan *ProQuest* menggunakan kata kunci seperti terlihat pada Tabel 1; 2. skrining data dengan cara memilih artikel yang sesuai dengan judul penelitian dan sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu 1) artikel penelitian yang telah dipublikasi pada jurnal internasional dan prosiding yang berkaitan dengan permasalahan penelitian mengenai kadar gula darah tidak terkontrol dan komplikasi makrovaskular, 2) artikel penelitian diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir, 3) tipe artikel penelitian *original research articles* berupa *observational study*, 4) artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*); 5) artikel berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia; 3. artikel

Tabel 1 Kata Kunci Pencarian

<i>Database</i>	<i>Keywords</i>
<i>PubMed</i>	("Hyperglycemia"[Mesh]) AND "Diabetes Complication"[Mesh]
<i>Springer Link</i>	Uncontrolled blood glucose AND Type 2 diabetes mellitus peripheral artery complication OR cerebrovascular complication OR Type 2 diabetes mellitus coronary heart complication
<i>ProQuest</i>	Uncontrolled blood glucose AND Type 2 diabetes mellitus peripheral artery complication OR cerebrovascular complication OR Type 2 diabetes mellitus coronary heart complication

yang didapat dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS: *Population* (jurnal yang terkait dengan DM tipe 2 dengan komplikasi makrovaskular), *Intervention/Exposure* (kadar gula darah tidak terkontrol), *Outcome* (kemunculan komplikasi makrovaskular), dan *Study (observational study)*; 4. hasil pencarian data didapatkan sembilan artikel yang di-review dan disajikan dalam bentuk diagram PRISMA pada Gambar.

Hasil

Hasil penelitian berisi uraian artikel penelitian yang telah di-review berdasar atas kriteria yang telah ditentukan sebelumnya pada kriteria inklusi dan eksklusi, terpilih sembilan artikel yang dianalisis pada *scoping review* ini. Dari artikel yang dipilih, tujuh artikel merupakan *observational cohort study*, dua artikel merupakan *cross-sectional study*, dan 1 artikel merupakan *retrospective observational study*. Lima penelitian dari China dan masing-masing satu dari Iran, Belanda, Taiwan, dan Korea. Semua penelitian ini menggunakan sampel manusia (Tabel 2).¹²⁻²⁰

Pembahasan

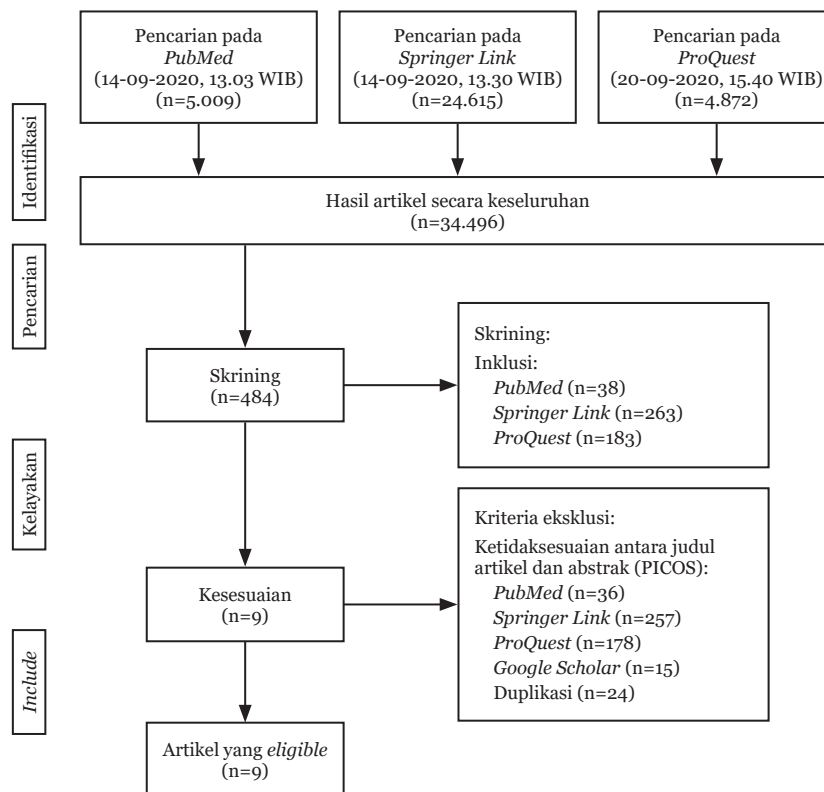
Kadar gula darah yang tidak terkontrol pada pasien DM tipe 2 berkaitan dengan metabolisme glukosa yang abnormal yang dapat meningkatkan kecepatan

pembentukan plak aterosklerosis yang kemudian mengalami trombosis dan ruptur, serta gangguan fungsi endotel yang menyebabkan jejas pada pembuluh darah.^{15,21,22} Beberapa penelitian yang telah di-review secara teliti menunjukkan bahwa kadar gula darah tidak terkontrol merupakan presentasi yang umum di kalangan pasien dengan infark miokardial akut dan dapat menurunkan fungsi sistolik, sampai mengarah kepada hal yang fatal, yaitu kematian.²⁰

Beberapa penelitian juga menunjukkan hasil fungsional yang buruk pada 3 bulan setelah onset stroke pada pasien dengan diabetes dan iskemik stroke akut.¹⁷ Dibuktikan pada salah satu artikel, dari 3.524 responden didapatkan hasil 0,4% responden mengalami stroke iskemik akibat penyumbatan pembuluh darah di otak yang disebabkan oleh plak aterosklerosis.¹⁵

Selain itu, didapatkan hasil lain bahwa hanya sedikit insidensi komplikasi kronis pada pasien dengan kadar gula yang terkontrol, berbeda dengan pasien dengan kadar gula darah yang buruk tercatat insidensinya sangat tinggi. Beberapa tahun terakhir tercatat kasus komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular terbanyak, yaitu 65% pasien mengalami *peripheral neuropathy* dan *diabetic foot ulcer*, serta 47% mengalami penyakit kardiovaskular.¹³

Satu artikel menyatakan sebanyak 894 kasus dari 30.932 responden diidentifikasi penyakit arteri



Gambar Diagram PRISMA

Tabel 2 Hasil Scoping Review Pengaruh Kadar Gula Darah tidak Terkontrol terhadap Komplikasi Makrovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Judul Penelitian	Desain dan Jumlah Subjek	Metode Pengukuran	Hasil
<i>Relation between different measures of glycemic exposure and microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: an observational cohort study.</i> ¹²	<i>Observational cohort study.</i> 32.725 subjek.	Tingkat insidensi dihitung per jenis kejadian dengan membagi jumlah pasien dengan kejadian dengan jumlah total pasien per tahun yang berisiko. Serta melihat kemunculan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dengan eksposur glikemik.	Hasil penelitian menyatakan variabilitas glikemik dikaitkan dengan peningkatan risiko efek kardiovaskular. Namun, pengamatan ini perlu dikonfirmasi dalam studi yang dirancang khusus yang melibatkan sistem pemantauan glukosa berkelanjutan.
<i>The cost of diabetes chronic complications among Iranian people with type 2 diabetes mellitus.</i> ¹³	<i>Observational cohort study.</i> 1.562 subjek.	Dalam praktis klinis rutin, penderita diabetes melitus tipe 2 dinilai selama 10 tahun di pusat perawatan diabetes. Jenis obat dan data klinis seperti HbA1c, gula darah puasa, kolesterol total, trigliserida, indeks massa tubuh, dan mikroalbumin urine diambil dari dokumen pasien. Analisis subkelompok untuk status kontrol glikemik didefinisikan dalam tiga kategori: kontrol yang baik, kontrol, dan kontrol yang buruk. Angka kematian dan kejadian komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang dicatat dalam dokumen pasien kemudian dianalisis.	Hasil temuan menunjukkan insidensi komplikasi kronis diabetes yang cukup besar dan juga biaya pengeluaran perawatan kesehatan yang tinggi untuk komplikasi terkait pasien diabetes melitus tipe 2. Kejadian terkait diabetes melitus tipe 2 selama total 10 tahun adalah 289 pasien dengan neuropati perifer dan <i>diabetic ulcer foot</i> , 155 dengan nefropati, 103 dengan komplikasi <i>ophthalmic</i> , 180 dengan penyakit kardiovaskular, dan 78 mengalami kematian.
<i>Factors associated with glycemic control in community-dwelling elderly individuals with type 2 diabetes mellitus in Zhejiang, China: a cross-sectional study.</i> ¹⁴	<i>Cross-sectional study.</i> 918 subjek.	Pengukuran spesimen darah tepi yang diambil untuk penelitian ini meliputi <i>circulation lipids profile, fasting blood glucose</i> , dan HbA1c. <i>Circulation lipids profile</i> termasuk trigliserida, kolesterol total, <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> , dan <i>high-density lipoprotein cholesterol</i> . Komplikasi dicatat dan dikategorikan menjadi mikrovaskular, makrovaskular, dan komorbiditas lainnya.	Tingkat kontrol glikemik yang buruk secara keseluruhan adalah 49,3%. Klasifikasi komplikasi yang dikelompokkan berdasar atas durasi diabetes menunjukkan bahwa persentase mikrovaskular 3%, makrovaskular 8,3% dan komorbiditas lainnya 0% pada subjek DMT2 yang didiagnosis 5 tahun terakhir. Pada 6–10 tahun terakhir menunjukkan persentase mikrovaskular 3,1%, makrovaskular 8,4%, dan komorbiditas lainnya 0,3%. Pada lebih dari 10 tahun terakhir menunjukkan persentase mikrovaskular 2,9%, makrovaskular 3,6%, dan komorbiditas lainnya 0%.
<i>Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin A1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus.</i> ¹⁵	<i>Retrospective cohort study.</i> 3.524 subjek.	Data yang diambil terdiri atas data rawat inap rumah sakit, catatan pengeluaran obat, perawatan rawat jalan, layanan gigi dan hasil uji biokimia, medikasi, komorbiditas, dan usia.	Didapatkan hasil bahwa kadar gula darah puasa yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. Ditemukan juga bahwa metabolisme glukosa yang abnormal dapat meningkatkan kecepatan pembentukan plak aterosklerosis, ruptur plak dan trombosis, serta gangguan fungsi endotelial.
<i>Fasting plasma glucose variability and HbA1c are associated with peripheral artery disease risk in type 2 diabetes.</i> ¹⁶	<i>Retrospective cohort study.</i> 30.932 subjek.	Data diambil dari individu diabetes melitus tipe 2 pada tahun 2002–2004, berusia >30 tahun, dan tidak terdapat PAD yang dimonitor sampai tahun 2011.	Didapatkan hasil sebanyak 894 kasus insidensi penyakit arteri perifer diidentifikasi selama rerata 8,2 tahun masa <i>follow-up</i> . Kadar gula darah dan HbA1c secara signifikan berhubungan dengan penyakit arteri perifer.
<i>Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke.</i> ¹⁷	<i>Prospective cohort study.</i> 1.504 subjek.	Dilakukan pengukuran kadar gula darah selama 4 kali sehari (puasa [7 pagi], <i>post-prandial</i> [9 pagi], sebelum makan malam [4 sore], dan malam [10 malam]) dengan metode <i>finger prick</i> atau tusuk jari.	Disimpulkan bahwa variabilitas glikemik berhubungan dengan hasil fungsional yang buruk pada 3 bulan setelah pasien diabetes dengan strok iskemik akut.
<i>Visit-to-visit fasting plasma glucose variability is an important risk factor for long-term changes in left cardiac structure and function in patients with type 2 diabetes.</i> ¹⁸	<i>Prospective cohort study.</i> 455 subjek.	Diambil data hasil pengukuran kadar gula darah puasa setiap kali pasien mengunjungi rumah sakit.	Variabilitas pada kadar gula darah puasa dapat menjadi faktor perubahan jangka panjang yang merugikan pada struktur jantung kiri dan fungsi sistolik pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang memungkinkan terjadi kelainan pada sistem kardiovaskular.

Tabel 2 Hasil *Scoping Review* Pengaruh Kadar Gula Darah tidak Terkontrol terhadap Komplikasi Makrovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Judul Penelitian	Desain dan Jumlah Subjek	Metode Pengukuran	Hasil
<i>Admission fasting plasma glucose is associated with in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes: findings from the improving care for cardiovascular disease in China - acute coronary syndrome (CCC-ACS) project.</i> ¹⁹	<i>Prospective cohort study.</i> 7.762 subjek.	Kandidat diambil dari faktor usia, gender, tekanan darah sistole, <i>heart rate</i> , perokok aktif, hipertensi, tipe <i>acute coronary syndrome</i> , <i>glucose-lowering drug use</i> , dan penggunaan β -blocker saat dirawat di rumah sakit.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan HbA1c dan glukosa darah puasa menyumbang hampir 30% perbedaan antara pasien <i>acute coronary syndrome</i> dan diabetes. Pasien dengan peningkatan kadar gula darah puasa memiliki risiko lebih tinggi terhadap kemunculan penyakit kardiovaskular dibanding dengan peningkatan HbA1c.
<i>Admission glucose and in-hospital mortality after acute myocardial infarction in patients with or without diabetes: a cross-sectional study.</i> ²⁰	<i>Cross-sectional study.</i> 16.100 subjek.	Variabel yang dikumpulkan termasuk usia, jenis kelamin, faktor risiko kardiovaskular, riwayat kesehatan, dan karakteristik klinis saat masuk, perawatan, dan hasil di rumah sakit. Komorbiditas, termasuk syok kardiogenik, stroke akut, infeksi di rumah sakit, hipertensi, dan dislipidemia didefinisikan sebagai riwayat yang didokumentasikan dalam catatan masuk dan diagnosis pulang.	Hiperglikemia merupakan presentasi yang umum di kalangan pasien dengan <i>acute myocardial infarction</i> dengan peningkatan risiko kematian pada penderita diabetes dan non-diabetes.

perifer selama rerata 8,2 tahun melakukan *follow-up* sehingga kadar gula darah yang tidak terkontrol secara signifikan berhubungan dengan kemunculan penyakit arteri perifer berupa gangren.¹⁶

Secara keseluruhan didapatkan bahwa sembilan artikel penelitian menyatakan bahwa faktor kadar gula darah tidak terkontrol atau variabilitas kadar gula darah memiliki risiko kemunculan komplikasi makrovaskular yang tinggi berupa penyakit arteri koroner atau penyakit kardiovaskular, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular. Dengan demikian, perlu perhatian setiap pasien untuk selalu melakukan kontrol kadar gula darah yang teratur dan juga manajemen pengobatan serta pencegahan agar tidak terjadi komplikasi makrovaskular.

Keterbatasan pada *scoping review* bagi peneliti adalah sedikit artikel yang spesifik membahas mengenai komplikasi makrovaskular terhadap pengaruh kadar gula darah tidak terkontrol mengenai kemunculan komplikasi makrovaskular.

Simpulan

Kadar gula darah tidak terkontrol pada pasien DM tipe 2 memiliki pengaruh terhadap kemunculan komplikasi makrovaskular seperti penyakit kardiovaskular atau arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular yang disebabkan oleh gangguan metabolisme akibat peningkatan kadar gula darah yang mengarah pada percepatan pembentukan plak aterosklerosis yang mengalami ruptur dan menyumbat pembuluh darah besar di jantung, arteri perifer, dan otak. Dikaitkan juga bahwa durasi pasien didiagnosis mengidap DM tipe 2 dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol dapat meningkatkan insidensi yang

tinggi terkait komplikasi makrovaskular.

Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. Edisi ke-6. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi dan analisis diabetes [Internet]. Jakarta: Kemenkes RI; 2014 [diunduh 30 Desember 2020]. Tersedia dari: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf>.
3. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Dalam: Gardener DG, Shoback D, penyunting. Greenspan's basic and clinical endocrinology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Companies; 2011. hlm. 573–656.
4. Khatib OMN, penyunting. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus. Nasr City, Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2006.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, dkk. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–72.
6. Satriawibawa IWE, Saraswati MR. Prevalensi komplikasi akut dan kronis pasien diabetes melitus tipe 2 di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Sanglah periode Januari 2011–Mei 2012. *EJ Medika Udayana.* 2014;3(10):11930.
7. Powers CA. Diabetes mellitus: complications. Dalam: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, penyunting.

- Harrison's principles of internal medicine. Edisi ke-19. New York: McGraw-Hill Education; 2015. hlm. 2422–9.
8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
 9. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, dkk. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.
 10. Fujioka K. Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. *JAAPA*. 2007;20(12):3–8.
 11. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925–33.
 12. van Wijngaarden RPT, Overbeek JA, Heintjes EM, Schubert A, Diels J, Straatman H, dkk. Relation between different measures of glycemic exposure and microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: an observational cohort study. *Diabetes Ther*. 2017;8(5):1097–109.
 13. Farshchi A, Esteghamati A, Sari AA, Kebriaeezadeh A, Abdollahi M, Dorkoosh FA, dkk. The cost of diabetes chronic complications among Iranian people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):42.
 14. Zhu HT, Yu M, Hu H, He QF, Pan J, Hu RY. Factors associated with glycemic control in community-dwelling elderly individuals with type 2 diabetes mellitus in Zhejiang, China: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):57.
 15. Su WY, Chen SC, Huang YT, Huang JC, Wu PY, Hsu WH, dkk. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin A1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2019;11(11):2838.
 16. Yang CP, Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Hwang KL, dkk. Fasting plasma glucose variability and HbA1C are associated with peripheral artery disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):4.
 17. Kim YS, Kim C, Jung KH, Kwon HM, Heo SH, Kim BJ, dkk. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183894.
 18. Tang X, Zhong J, Zhang H, Luo Y, Liu X, Peng L, dkk. Visit-to-visit fasting plasma glucose variability is an important risk factor for long-term changes in left cardiac structure and function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):50.
 19. Ye N, Yang L, Wang G, Bian W, Xu F, Ma C, dkk. Admission fasting plasma glucose is associated with in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes: findings from the improving care for cardiovascular disease in China - acute coronary syndrome (CCC-ACS) project. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):380.
 20. Zhao S, Murugiah K, Li N, Li X, Xu ZH, Li J, dkk. Admission glucose and in-hospital mortality after acute myocardial infarction in patients with or without diabetes: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(7):767–75.
 21. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–502.
 22. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(5):434–41.