

HUBUNGAN ANTARA KADAR HbA1c DENGAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2

Komang Tiara Novi Mudiarta¹, Stefanus Djoni Husodo², Hendrata Erry Andisari³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia

³Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi : tiaraanovii@gmail.com, Telp/ HP: 087862189132

Naskah Masuk 29 Januari 2023, Revisi 30 Agustus 2023, Layak Terbit 31 Mei 2024

Abstrak

Tujuan Penelitian: Pada tahun 2016, DM tipe 2 dan komplikasinya bertanggung jawab atas 6% kematian di Indonesia. Komplikasi yang angka kejadiannya lebih tinggi adalah komplikasi makrovaskular. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian adalah 182 pasien DM tipe 2 di RSPAL dr. Ramelan pada tahun 2020-2022 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan data adalah *purposive sampling*. Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder berupa rekam medis. Data kemudian di analisis dengan menggunakan program komputer SPSS.

Hasil: Banyaknya komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2 adalah (73.1%) dengan komplikasi terbanyak adalah gangrene diabetik (48.1%), stroke (23.2%), PJK (15.8%), dan hipertensi (12.8%). Uji *chi-square* menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c signifikan dengan terjadinya komplikasi makrovaskular penderita DM tipe 2 ($p=0.027$). Uji koefisien kontingensi 0.162 menunjukkan hubungan korelasi positif dan cukup lemah.

Kesimpulan: Secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan terjadinya komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2.

Kata kunci : DM tipe 2; kadar HbA1c; komplikasi makrovaskular

Abstract

Study aims: In 2016, type 2 DM and its complications were responsible for 6% of deaths in Indonesia. Complications with a higher incidence rate are macrovascular complications. This study was conducted to determine the relationship between HbA1c levels and the incidence of macrovascular complications in type 2 DM patients.

Methods: This research is an observational analytic study with a cross sectional approach. The research sample was 182 type 2 DM patients at RSPAL dr. Ramelan in 2020-2022 which has met the inclusion and exclusion criteria. The data collection technique is *purposive sampling*. The type of data used in this study is secondary data in the form of medical records. The data were then analyzed using the SPSS computer program.

Results: The number of macrovascular complications in type 2 DM patients was (73.1%) with the most complications are diabetic gangrene (48.1%), stroke (23.2%), CHD (15.8%), and hypertension (12.8%). The *chi-square* test showed that HbA1c levels were significantly associated with the occurrence of macrovascular complications in type 2 DM patients ($p=0.027$). The

contingency coefficient test of 0.162 shows a weak positive correlation.

Conclusion: *Statistically, there is a significant relationship between HbA1c levels and the occurrence of macrovascular complications in type 2 DM patients.*

Keyword: *Type 2 DM; HbA1c levels; macrovascular complications*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan kondisi kronis serius saat tubuh tidak mampu memproduksi jumlah insulin yang cukup atau insulin tidak bisa bekerja secara efektif. Pada abad ke 21, DM menjadi salah satu masalah kesehatan dunia karena peningkatan angka prevalensi yang signifikan baik di sebagian negara maju maupun negara berkembang. Sekitar 537 juta orang di dunia menderita DM. Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*, angka ini diprediksi akan menanjak menjadi 783 juta orang (46%) di tahun 2045. [27,16]

Wilayah tempat Indonesia berasal, Asia Tenggara, menempati peringkat ketiga wilayah dengan angka DM pada orang dewasa (20 – 79 tahun) terbanyak. Hasil Riskesdas pada tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi DM di Indonesia dari 1.5% menjadi 2%. Walaupun jumlah penduduk Indonesia yang tidak terdiagnosis DM melebihi setengah populasi (73,7%), Indonesia masuk kedalam 10 negara teratas dengan penyandang DM pada orang dewasa terbanyak di dunia (19.5 juta), dengan menjadi satu-satunya negara dari Asia Tenggara. Hal ini menunjukkan besarnya dampak Indonesia pada tingginya prevalensi DM Asia Tenggara. [27,13]

Peningkatan kejadian DM sejalan dengan tingginya proporsi

(45%) pasien diabetes yang belum terdiagnosis DM di seluruh dunia dengan kasus yang didominasi diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Hal tersebut terjadi karena dibandingkan DM tipe 1, gejala DM tipe 2 tidak terlalu signifikan dan mungkin bisa tanpa gejala. Akibatnya periode pra-diagnostik menjadi lebih panjang menyebabkan banyaknya pasien DMT2 yang tidak terdiagnosis. [11,18] Gaya hidup tidak sehat mendukung tingginya angka kematian (1.6 juta) sebelum usia 70 tahun akibat DMT2 yang memiliki prevalensi 7% di Indonesia. [1,25] Hiperglikemia menjadi salah satu gejala signifikan dari DM. Hiperglikemia jangka panjang dapat menyebabkan komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular apabila tidak ada kontrol yang signifikan dari faktor resiko. [17] Pada tahun 2016, DMT2 dan komplikasinya bertanggung jawab atas 6% kematian di Indonesia. [1] Diabetes mellitus bisa berkembang menjadi komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular meliputi nefropati, neuropati, dan retinopati baik perifer ataupun otonom. Komplikasi makrovaskular memberi pengaruh pada pembuluh darah koroner, serebral, dan perifer. [6] Di Indonesia, lebih dari setengah penderita DMT2 mengalami komplikasi. Komplikasi makrovaskular terjadi lebih banyak dibandingkan mikrovaskular. Menurut data Jaminan Kesehatan Nasional, komplikasi yang paling umum adalah penyakit kardiovaskular

(24%), lalu diikuti neuropati (14%), nefropati (7%), penyakit serebrovaskular (6%), retinopati (5%), dan penyakit pembuluh darah perifer (2%).^[8]

Hemoglobin terglikasi (HbA1c) adalah hemoglobin yang berikatan dengan glukosa sehingga tingginya kadar HbA1c menjadi pertanda bagaimana kepatuhan pasien pada pengendalian DM.^[27] Peningkatan kadar HbA1c pada pasien DM dikaitkan dengan peningkatan komplikasi yang lebih serius.^[22] Setiap 1% dari peningkatan HbA1c menghasilkan 10-20% peningkatan resiko pada kardiovaskular dan kematian.^[26] Pada ulkus kaki diabetik, skor wagner bernilai 3-5 memiliki kadar HbA1c paling tinggi dibandingkan bernilai 1 atau 2.^[4] Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rima Maulina Haniya dkk (2016) tentang hubungan kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular menunjukkan adanya pengaruh peningkatan kadar HbA1C pada peningkatan komplikasi makrovaskular.^[7]

Hal yang sedikit berbeda ditemukan pada studi kohort yang dilakukan Guido dkk (2015) ditemukan bahwa pada semua pasien dengan DMT2, tingkat HbA1c yang lebih tinggi tidak terkait secara signifikan dengan kejadian kardiovaskular. Hasil serupa juga ditemukan pada pasien serebrovaskular, arteri perifer, arteri koroner, atau penyakit vaskular di berbagai lokasi.^[15] Peningkatan pada kadar HbA1c berhubungan dengan peningkatan resiko kematian tetapi tidak berhubungan dengan

peningkatan resiko pada kejadian kardiovaskular.^[3] Pada penelitian yang dilakukan Shen dkk, tidak hanya peningkatan kadar HbA1c saja yang menyebabkan resiko stroke yang lebih tinggi, namun rendahnya kadar HbA1c juga memiliki angka kejadian stroke yang tinggi.^[22] Berdasarkan pada penelitian – penelitian di atas, penting untuk menyelidiki hubungan antara kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DMT2.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Data diperoleh dari data sekunder dengan melihat data rekam medis pasien diabetes mellitus di instalasi rawat jalan dan rawat inap departemen penyakit dalam RSPAL dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2020 – Mei 2022 yang diambil dengan metode purposive sampling sehingga didapatkan jumlah responden sebanyak 182 orang.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, dan kadar HbA1c pasien DM tipe 2 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek berdasarkan, usia, jenis kelamin, kadar HbA1c, dan komplikasi makrovaskular

Variabel	n	%
Usia (tahun)		
26 – 50	38	20.9
51 – 75	127	69.8
76 – 100	17	9.3
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	84	46.2
Perempuan	98	53.8
Kadar HbA1c		
<7%	26	14.3
≥7%	152	85.7
Komplikasi Makrovaskular		
<u>Ada</u>	133	73.1

Tidak Ada	49	26.9
Total	182	100

Berdasarkan tabel 1 didapatkan bahwa lebih dari sebagian responden berusia 51-75 tahun (69.8%). Berdasarkan jenis kelamin, responden dengan jenis kelamin perempuan (53.8%) lebih banyak dibandingkan laki-laki. Berdasarkan kadar HbA1c, terdapat perbedaan yang signifikan dimana sebagian besar responden memiliki kadar HbA1c $\geq 7\%$ (85.7%). Berdasarkan komplikasi makrovaskular, sebagian besar responden memiliki komplikasi makrovaskular (73.1%).

Tabel 2. Gambaran komplikasi makrovaskular pada pasien DMT2

Komplikasi	n	%
Makrovaskular		
Penyakit Jantung Koroner (PJK)	21	15.8
Stroke	31	23.3
Hipertensi	17	12.8
Gangrene	64	48.1
Total	133	100

Berdasarkan tabel 2, komplikasi makrovaskular tersering pada pasien DM tipe 2 adalah gangrene (48.1%) lalu diikuti dengan stroke, PJK, dan hipertensi.

Tabel 3. Uji Chi-square

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Person Chi-	4.917 ^a	1	.027

Square			
Continuity Correction^b	3.969	1	.046
N of Valid Cases	182		

- a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.08
- b. Computed only for a 2x2 table

Berdasarkan tabel 3, diketahui nilai *Asymp. Sig. (2-sided)* pada uji Pearson Chi Square adalah sebesar 0.027. Karena nilai *Asymp. Sig. (2-sided)* $0.027 < 0.05$, maka berdasarkan dasar pengambilan keputusan di atas, dapat disimpulkan bahwa H0 ditolak dan H1 diterima. Dengan demikian dapat diartikan bahwa ada hubungan antara kadar HbA1c dengan komplikasi makrovaskular di RSPAL dr. Ramelan Surabaya. Di bagian bawah tabel output *Chi-Square Tests* terdapat keterangan "0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.08" yang berarti bahwa asumsi penggunaan uji chi square dalam penelitian ini sudah memenuhi syarat, sebab tidak ada sel yang memiliki frekuensi harapan di bawah 5 dan frekuensi harapan terbesar adalah 8.08.

Tabel 4. Uji Koefisien Kontingensi

	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	.162	.027
N of Valid Cases	182	

Berdasarkan uji koefisien kontingensi di atas, nilai korelasi yang didapat sebesar 0.162 maka bisa diartikan bahwa kekuatan hubungan antara kadar HbA1c dengan komplikasi makrovaskular adalah sangat lemah.

PEMBAHASAN

Berdasarkan distribusi karakteristik pasien berdasarkan usia

menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian berada pada kelompok usia 51-75 tahun yaitu 127 pasien (69.8%) dengan usia termuda adalah 34 tahun dan tertua adalah 93 tahun. Berdasarkan kadar HbA1c usia 51-75 tahun jumlah pasien dengan kadar memiliki kadar HbA1c $\geq 7\%$ terbanyak dengan jumlah komplikasi makrovaskular terbanyak. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Guido *et al* (2015) yang mendapatkan bahwa penderita DM rata-rata berusia 60.2 tahun (SD 10.2 tahun). Utami Maulina Et al (2018) juga menemukan bahwa penderita DM dengan komplikasi terbanyak memiliki usia lebih dari 60 tahun.^[15,9]

Menurut Sonta (2019), semakin bertambahnya usia kemungkinan kejadian resistensi insulin akan semakin tinggi. Menurut Haryati (2013), setelah 30 tahun tubuh akan mengalami perubahan baik anatomis, fisiologis, dan biokimia. Hal ini menyebabkan seiring berjalannya usia akan terjadi perubahan mulai dari tingkat sel sampai tingkat organ yang bisa mempengaruhi fungsi homeostasis. Salah satu fungsi yang terpengaruh adalah sensitivitas sel dan aktivitas sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin menjadi berkurang.^[15,9] Peningkatan resistensi insulin terkait usia juga disebabkan oleh beberapa faktor seperti penurunan fungsi mitokondria, peningkatan lipid intramioseluler, peningkatan tingkat inflamasi, peningkatan pada stres retikulum oksidatif dan endoplasma, aktivitas enzim yang melemah, penurunan masa otot, dan sistem renin-angiotensin yang terlalu aktif akan muncul.^[24]

Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin menunjukkan penderita DM paling banyak berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 98 pasien (53.8%). Pada data tabulasi silang juga menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak mengalami peningkatan kadar HbA1c dan juga mengalami komplikasi makrovaskular. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Imelda (2019) yang mendapatkan 61% penderita DM yang merupakan Pasien penelitiannya adalah seorang perempuan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Maulina *et al* (2018) juga mendapatkan 59% penderita DM adalah perempuan. Perempuan cenderung lebih mudah menderita diabetes karena pengaruh fluktuasi hormon reproduksi yang terjadi pada saat menstruasi, kehamilan, ataupun menopause. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Meka (2015) didapatkan bahwa perempuan yang mengalami siklus menstruasi lebih pendek memiliki kadar glukosa darah yang lebih tinggi. Hal ini dipengaruhi oleh sekresi hormon estrogen. Hormon estrogen bersifat antagonis terhadap kadar glukosa darah karena reseptor hormon estrogen pada sel β pankreas menyebabkan pelepasan insulin yang merupakan hormon paling penting dalam homeostasis glukosa darah. Sedangkan hormon progesteron dapat menyebabkan sel-sel menjadi kurang sensitif terhadap insulin sehingga terjadi resistensi insulin di tubuh. Hal ini menyebabkan pankreas harus bekerja lebih untuk mengekskresi insulin. Diabetes lebih cenderung terjadi pada wanita lanjut usia karena mengalami menopause. Menopause menyebabkan kadar estrogen dan progesteron menurun cepat dan signifikan. Hal ini

akan mempengaruhi bagaimana sel-sel tubuh merespon insulin karena perubahan hormon tersebut secara signifikan sehingga kadar gula darah lebih sulit diprediksi dibandingkan pada masa sebelum menopause.^[21,9]

Karakteristik kadar HbA1c pada sampel penelitian ini menunjukkan mayoritas berada pada kadar lebih dari sama dengan 7% yaitu 156 pasien (85.7%). Hasil ini berbanding lurus dengan penelitian yang dilakukan oleh Nathasia Omega pada Tahun 2019 pada Rumah Sakit Tk. II Putri Hijau, Medan dimana didapatkan 70.6% pasiennya memiliki kadar HbA1c lebih dari sama dengan 7%. Tingginya kadar HbA1c pada penderita disebabkan karena faktor-faktor kontrol glikemik yang buruk. Lalu untuk penderita DM tipe 2 dengan kadar HbA1c lebih dari sama dengan 7% yang memiliki komplikasi makrovaskular sebanyak 116 orang (87.2%). Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nathasia Omega di mana penderita DM tipe 2 yang mengalami komplikasi makrovaskular adalah sebesar 42 orang (82.4%). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sonta Imelda (2018) ada beberapa faktor signifikan yang berhubungan dengan kadar HbA1c yaitu usia, jenis kelamin, riwayat penyakit orang tua, pengetahuan, pekerjaan, aktifitas fisik, dan pola diet. Kepatuhan obat, jarak faskes, lamanya diabetes, riwayat medis, dan jarak fasilitas kesehatan juga mempengaruhi kontrol glikemik.^[10,19]

Pasien DM tipe 2 yang memiliki komplikasi makrovaskular penelitian ini berjumlah 133 orang (73.1%). Gambaran komplikasi

makrovaskular pada penelitian ini yang paling banyak ditemukan adalah gangren diabetik berjumlah 64 orang (48.1%), diikuti oleh stroke sebanyak 31 orang (23.3%), penyakit jantung koroner sebanyak 21 orang (15.8%), dan hipertensi sebanyak 17 orang (12.8%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Haniya *et al* (2017) pada RS AMC tahun 2016 yaitu komplikasi makrovaskular terbanyak pada pasien DM tipe 2 adalah gangren diabetik yaitu sebanyak 28 orang (45,1%). Hasil berbeda ditemukan pada penelitian Natashia Omega dimana komplikasi makrovaskular terbanyak pada DM tipe 2 adalah hipertensi (45.7%).^[7,19]

Secara fisiologi, saat glukosa berada di dalam darah glukosa akan berdifusi secara pasif ke jaringan melalui membran endotel. Pada DMT2 kelebihan glukosa dimetabolisme di jalur sorbitol menjadi sorbitol dan fruktosa oleh aldosa reduktase. Metabolisme ini bersamaan dengan oksidasi NADPH menjadi NADP⁺ dan reduksi NAD⁺ menjadi NADH. Berkurangnya NADPH dan peningkatan NADH/NAD⁺ menyebabkan perubahan potensial redoks yang mempercepat glikolisis dan meningkatkan sintesis Diasil Gliserol (DAG). Akibatnya, protein kinase C diaktifkan dan oksida nitrat (NO) berkurang. Efek ini menyebabkan permeabilitas pembuluh meningkatkan kontraktilitas. Sehingga secara bersamaan, peningkatan rasio NADH/NAD⁺ yang juga menghasilkan ROS, oksidasi LDL yang lebih tinggi, efek sitotoksik pada sel endotel, dan berkurangnya ketersediaan NO bisa menyebabkan disfungsi endotel.^[5]

Aterosklerosis diawali dengan kerusakan pada endotel pembuluh darah yang terjadi karena disfungsi endotel. Keadaan ini meningkatkan adhesi molekul dengan sel endotel serta menurunkan pelepasan oksida nitrat dan zat lain yang menolong pencegahan adhesi makromolekul, trombosit, dan monosit ke endotel. Akibatnya akan terjadi penumpukan lipid dan monosit pada tempat cedera dimana lipid didominasi oleh LDL. Monosit akan melintasi endotelium untuk memasuki lapisan intima dinding vaskular lalu berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan menelan lipoprotein terakumulasi. Keadaan ini akan membuat penampilan yang disebut *cell foam*. *Cell foam* ini nantinya akan beragregasi pada vaskular sehingga membentuk *fatty streak*. Seiring berkembangnya penyakit, *fatty streak* yang semakin membesar ditambah dengan pembesaran jaringan fibrosa dan otot polos di sekitarnya akibat efek zat makrofag akan membuat plak yang menonjol ke bagian dalam lumen. Penonjolan ini bisa menurunkan bahkan menghambat aliran darah apabila tersumbat sepenuhnya. Lalu, kakunya pembuluh darah berasal dari pengendapan garam kalsium, kolestrerol, dan lipid.^[14]

Pada penelitian ini secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2 (p value = 0.027). Hal ini sejalan dengan yang dilakukan Haniya et al dan Natasha Omega. Namun, terdapat perbedaan pada uji kekuatan hubungannya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Natasha Omega terdapat korelasi

positif dan kuat pada penelitiannya sedangkan pada penelitian ini nilai korelasi dinilai cukup lemah.^[7,19] Menurut PERKENI, pada beberapa kondisi tertentu seperti anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit, dan gangguan fungsi ginjal tidak dapat menggunakan HbA1c sebagai evaluasi dan alat diagnosis.^[20] Pada penelitian yang dilakukan oleh Ford *et al*, didapatkan korelasi positif antara kadar Hb dengan kadar HbA1c. Sehingga saat terjadi penurunan kadar Hb karena anemia didapatkan penurunan pada kadar HbA1c karena penurunan jumlah sel darah merah.^[12] Pada pasien anemia (hemoglobin rendah) atau pasien dengan waktu hidup sel darah merah yang lebih pendek (penyakit sel sabit, defisiensi G6PD, dll) akan menunjukkan HbA1c dalam hasil “baik” yang palsu.^[23] Namun hasil berbeda didapatkan pada anemia defisiensi besi dimana peningkatan pergantian sel darah merah dapat meningkatkan glikasi Hb sehingga mengarah ke nilai HbA1c yang lebih tinggi. Dengan demikian, semakin rendah kadar zat besi, semakin tinggi glikasi HbA1c mengarah ke nilai tinggi palsu pada pasien diabetes maupun tidak diabetes. Pada penelitian ini terdapat keterbatasan karena tidak memasukan keadaan-keadaan di atas sebagai suatu variabel ataupun kriteria eksklusi, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut terkait hal tersebut.^[2]

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dengan desain penelitian analitik observasional dengan metode pendekatan *cross-sectional* didapatkan bahwa terdapat hubungan bermakna

antara kadar HbA1c dengan komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSPAL dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2020 – Mei 2022

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Asril, N.M., Tabuchi, K., Tsunematsu, M., Kobayashi, T. and Kakehashi, M., 2020. Predicting Healthy Lifestyle Behaviours Among Patients With Type 2 Diabetes in Rural Bali, Indonesia. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 13. <https://doi.org/10.1177/1179551420915856>.
- [2] Bader, G.N., 2018. Influence of Iron Deficiency Anemia on HbA1c: A Review. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*, 5(3), pp.21–23. <https://doi.org/10.19080/crdoj.2018.05.555665>.
- [3] Bots, S.H., Graaf, Y., Nathoe, H.M.W., Borst, G.J., Kappelle, J.L., Visseren, F.L.J., Westerink, J., Algra, A., van der Graaf, Y., Grobbee, D.E., Rutten, G.E.H.M., Visseren, F.L.J., de Borst, G.J., Kappelle, L.J., Leiner, T. and Doevendans, P.A., 2016. The influence of baseline risk on the relation between HbA1c and risk for new cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and symptomatic cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), pp.1–8. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0418-1>.
- [4] Farooque, U., Lohano, A.K., Hussain Rind, S., Rind, M.S., Karimi, S., Jaan, A., Yasmin, F. and Cheema, O., 2020. Correlation of Hemoglobin A1c With Wagner Classification in Patients With Diabetic Foot. *Cureus*, 6(7), pp.4–13. <https://doi.org/10.7759/cureus.9199>.
- [5] Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H. and Martín, C., 2020. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), pp.1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- [6] Graves, L.E. and Donaghue, K.C., 2020. Vascular Complication in Adolescents With Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 11(June). <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00370>.
- [7] Hanniya, R.M., Akbar, M.R. and Nurhayati, E., 2017. Hubungan kadar hba1c dengan komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Prosiding Pendidikan Dokter; Vol 3, No 1, Prosiding Pendidikan Dokter (Agustus, 2017); 46-52*, [online] (2), pp.46–52. Available at: <http://repository.unisba.ac.id:8080/xmlui/handle/123456789/26227>.
- [8] Hidayat, B., Ramadani, R.V., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K. and Siu Ng, J.Y., 2022. Direct Medical Cost of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in Indonesia. *Value in Health Regional Issues*, [online] 28, pp.82–89. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.04.006>.
- [9] Hutabarat, U.M., Hasneli, Y. and Erwin, 2018. Hubungan Komplikasi Diabetes Mellitus Dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Keperawatan*, 5(2), p.459.
- [10] Imelda, S.I., 2019. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya diabetes Melitus di Puskesmas Harapan Raya Tahun 2018. *Scientia Journal*, 8(1), pp.28–39. <https://doi.org/10.35141/scj.v8i1.406>.
- [11] International Diabetes Federation, 2017. *Recommendations for Managing Type 2 diabetes in Primary Care. Diabetes Research and Clinical Practice*.
- [12] Katwal, P.C., Jirjees, S., Htun, Z.M., Aldawudi, I. and Khan, S., 2020. The Effect of Anemia and the Goal of Optimal HbA1c Control in Diabetes and Non-Diabetes. *Cureus*, 12(6), pp.1–9. <https://doi.org/10.7759/cureus.8431>.
- [13] Kemenkes, 2020. *Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, .
- [14] Khonsary, S., 2017. *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. Surgical Neurology International*, https://doi.org/10.4103/sni.sni_327_17.
- [15] Kranenburg, G., Van Der Graaf, Y., Van Der Leeuw, J., Nathoe, H.M.W., De Borst, G.J., Kappelle, L.J., Visseren, F.L.J. and Westerink, J., 2015. The relation between HbA1c and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes with and without vascular disease. *Diabetes Care*, 38(10), pp.1930–1936. <https://doi.org/10.2337/dc15-0493>.
- [16] Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., Song, X., Ren, Y. and Shan, P.F., 2020. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific Reports*, [online] 10(1), pp.1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>.
- [17] Ong, C., 2022. Characteristic of Chronic Complications in Type 2 Diabetic Patient Based on Asian Perspective. *Current Internal Medicine Research and Practice Surabaya Journal*, 3(1), p.13.

- <https://doi.org/10.20473/cimrj.v3i1.31412>.
- [18] Organisation, W.H., 2018. Global Report on Diabetes. *Global Report on Diabetes*, p.88.
- [19] Parhusip, N.O., 2019. Komplikasi Makrovaskular Pada Penderita DM tipe 2. [online] Available at: <<http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/26160>>.
- [20] PERKENI, 2020. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2015. (2015). PB PERKENI. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, [online] p.46. Available at: <<https://pbperkeni.or.id/unduh>>.
- [21] Primadina, M.A., 2015. the Effect of Menstrual Cycle To Blood Glucose Levels. *Journal Majority*, 4(3), pp.65–70.
- [22] Shen, Y., Shi, L., Nauman, E., Katzmarzyk, P., Price-Haywood, E., Bazzano, A., Nigam, S. and Hu, G., 2020. Association between hemoglobin A1c and stroke risk in patients with type 2 diabetes. *Journal of Stroke*, 22(1), pp.87–98. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.01704>.
- [23] Sherwani, S.I., Khan, H.A., Ekhzaimy, A., Masood, A. and Sakharkar, M.K., 2016. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker Insights*, 11, pp.95–104. <https://doi.org/10.4137/Bmi.s38440>.
- [24] Shou, J., Chen, P.J. and Xiao, W.H., 2020. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, [online] 12(1), pp.1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>.
- [25] Simbolon, D., Siregar, A. and Talib, R.A., 2020. Physiological factors and physical activity contribute to the incidence of type 2 diabetes mellitus in Indonesia. *Kesmas*, 15(3), pp.120–127. <https://doi.org/10.21109/KESMAS.V15I3.3354>.
- [26] Timar, B. and Albai, O., 2013. The relationship between hemoglobin a1c and chronic complications in diabetes mellitus. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 19(2). <https://doi.org/10.2478/v10255-012-0015-3>.
- [27] Webber, S., 2013. *International Diabetes Federation. Diabetes Research and Clinical Practice*, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>.